

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

452

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BERNARD DUTRILLAUX

né le 12 Mai 1940, à Créteil

Présentée et soutenue publiquement le

1968

ÉTUDE DES TRANSLOCATIONS DU CHROMOSOME 21

Président : M. J. LEJEUNE, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BERNARD DUTRILLAUX

né le 12 Mai 1940, à Créteil

Présentée et soutenue publiquement le

1968

ÉTUDE DES TRANSLOCATIONS DU CHROMOSOME 21

Président : M. J. LEJEUNE, Professeur

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), ~~Laroche~~ (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

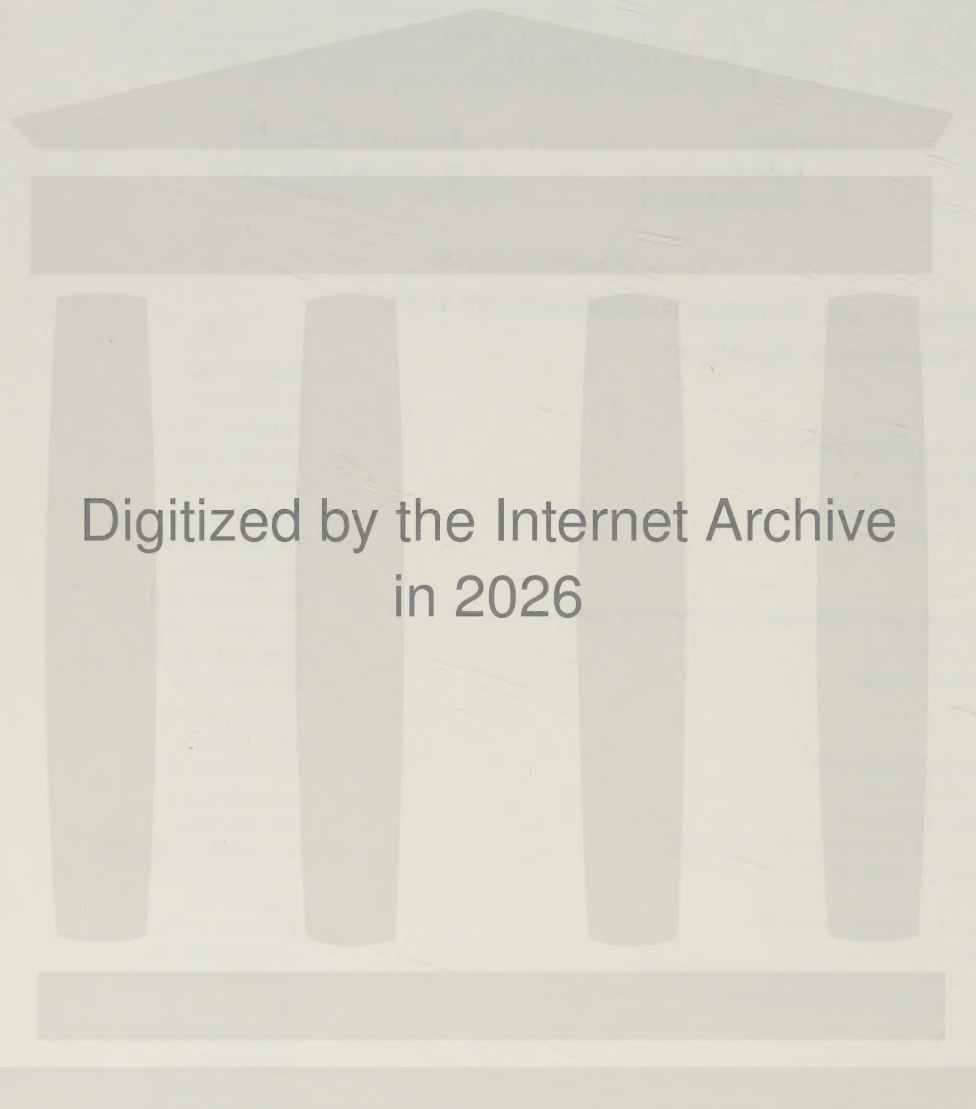
I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549932_0031

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

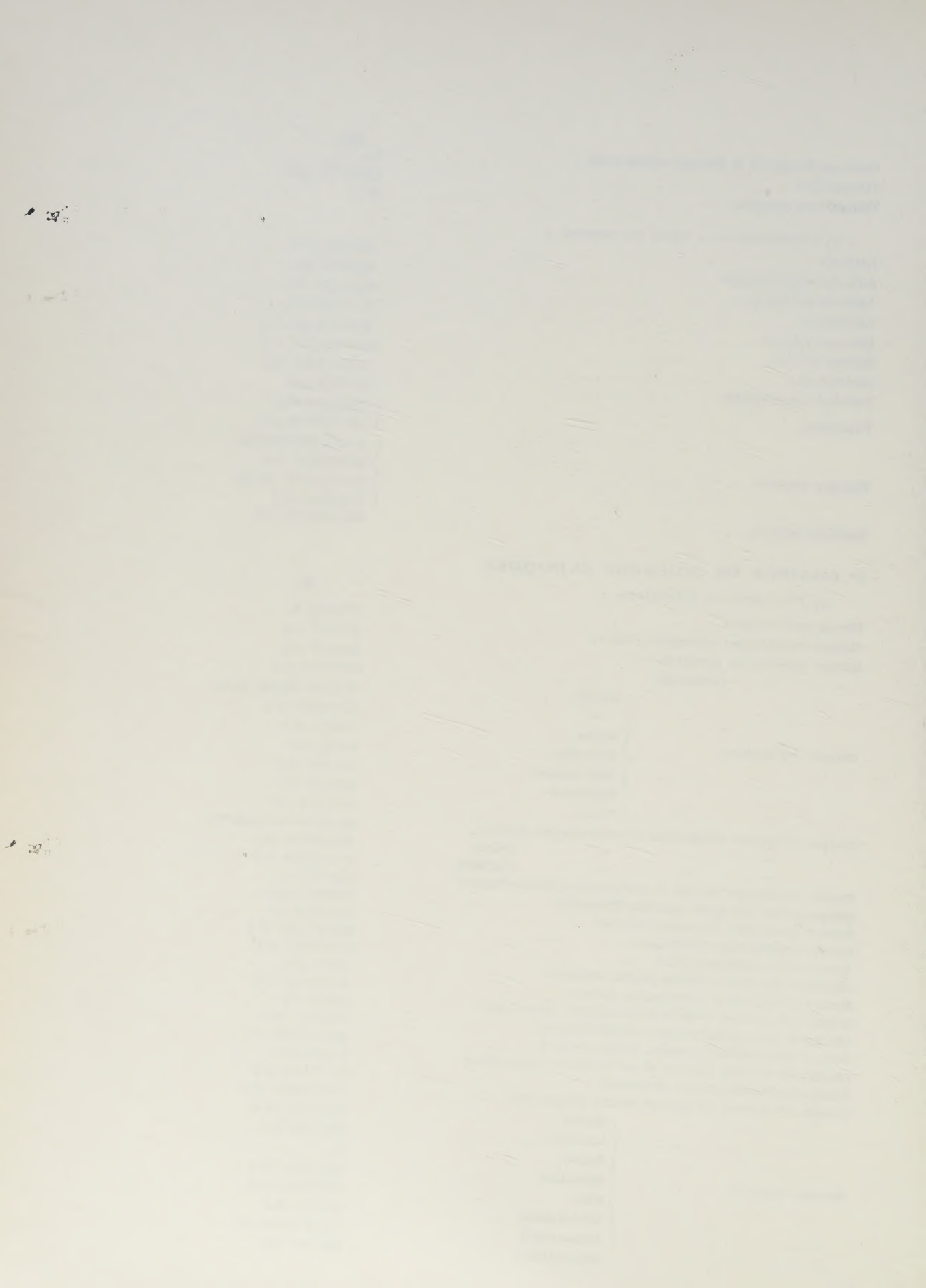
b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	{ KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.) FISCHGOLD (H.)
Radiologie médicale	

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales.	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
— — — (Foch)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Beaujon)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	DUBOST (Ch.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DUPERRAT (F.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	BERNARD (J.)
Cliniques médicales	CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre DEPARIS (M.)
	Broussais MILLIEZ (P.)
	Cochin N...
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine CONTE (M.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)



MM.

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudeloque
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOUVELAIRE (R.)
— — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — (Pitié)	DOMART (A.)
— — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHTER (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERSONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

A ma femme

A mes parents

A ma famille

Avec toute mon affection

A Baptiste BOCOgnano

A Monsieur le Professeur Jérôme LEJEUNE

Officier du Mérite National

Professeur de Génétique Fondamentale
à la Faculté de Médecine de Paris .

- qui m'a enseigné la Cytogénétique,
- qui m'a inspiré ce travail et m'a guidé de ses conseils tout au long de son accomplissement .

Qu'il trouve ici, l'expression de ma profonde gratitude et de mon attachement pour m'avoir accueilli au sein de son équipe de recherche et pour l'exemple qu'il représente .

A Mademoiselle le Docteur Marie Odile RETHO
Maître de Recherche à l'Institut National
de la Santé et de la Recherche Médicale .

A Monsieur le Docteur Roland BERGER
Maître de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

- qui ont su me faire bénéficier de
leurs connaissances ,
- qui ont permis la réalisation de ce
travail .

Qu'ils soient assurés de ma reconnais
sance .

A Madame DALLO,

A Madame MACE,

A tout le personnel de l'Institut de
Progénèse ,

qui m'ont aidé dans la réalisation de
ce travail .

I N T R O D U C T I O N

- - - - -

La trisomie 21, avant la découverte de son déterminisme chromosomique (LEJEUNE et coll. 1959), était connue comme une maladie constitutionnelle, atteignant environ 1,60 individu sur 1000.

Une certaine récurrence familiale en faisait discuter son origine génétique, malgré l'importance de l'âge maternel.

En 1960, le rôle d'une translocation 21-D dans la détermination de deux cas de trisomie 21 dans une même fratrie était démontré (PENROSE et coll.)

Depuis, l'étude du caryotype de nombreux cas de trisomies 21 atypiques, soit par un âge maternel bas, soit par une accumulation familiale des enfants atteints, a confirmé le rôle important des translocations.

D'un point de vue formel, ce sont donc, en partie au moins, les cas de translocation qui ont fait apparaître la trisomie 21 comme une maladie génétique transmise parfois sur un mode mendélien.

Dans la population générale, l'évaluation du risque de survenue d'un enfant trisomique 21 a pour critère principal l'âge maternel. Dans les cas de translocation, ce risque peut être estimé de manière approchée à l'aide des observations accumulées jusqu'à ce jour; ce qui sera le but de ce travail.

La fréquence moyenne des translocations parmi les trisomies 21 est estimée, selon les auteurs, entre 1 % et 4 % (3,5 selon POLANI et coll. 1965)

D'autre part, seulement 1/3 environ des cas de récurrence familiale de la trisomie 21 correspondent à une translocation.

Il s'agit donc d'un événement rare qui n'explique pas tous les cas d'accumulation familiale de la maladie.

Cependant, les individus porteurs d'une translocation sont généralement dépistés à un âge jeune, alors qu'ils peuvent procréer, et l'intérêt est grand de pouvoir estimer avec le plus de précision possible le risque encouru par leur descendance.

La translocation, outre le chromosome 21, peut théoriquement atteindre n'importe quel autre élément du caryotype. En fait, les translocations entre acrocentriques sont, de beaucoup, les plus fréquentes, et c'est par leur étude que nous commencerons.

I - TRANSLOCATION 21-D

Dans ce groupe, deux types sont opposables : les translocations dites par "fusion centrique" et les translocations dites "en tandem".

Ce second type est exceptionnel, du même ordre de fréquence sans doute que la translocation d'un chromosome 21 sur l'un quelconque des métacentriques. Nous l'étudierons d'abord.

A - TRANSLOCATION 21-D EN TANDEM -

Pour expliquer ce remaniement, il faut admettre la survenue d'une cassure au niveau de la partie distale du bras long d'un chromosome et de la partie proximale du bras long de l'autre.

Un fragment centrique et un très grand acrocentrique seraient ainsi formés



Fig. I - Mécanisme possible d'une translocation D-G en tandem.

Dans la famille rapportée par LAURENT et coll.1966, les deux femmes porteuses de la translocation balancée ont eu pour descendance : un enfant normal, 4 porteurs de la translocation balancée et deux trisomiques 21. Cette famille unique ne peut permettre aucune analyse statistique.

B - TRANSLOCATIONS 21-D PAR FUSION CENTRIQUE -

1) FREQUENCE :

D'après POLANI et coll. 1965, environ 44 % des translocations intéressant le groupe G seraient de ce type.

Si l'on rassemble les cas publiés en leur ajoutant les observations de l'Institut de Progénèse on aboutit au tableau suivant :

Type	Nombre de familles	Fréquence
Translocation 21-D par fusion centrique	57	0,67
Translocation 21-G par fusion centrique	12	0,14
Autres types	16	0,19
TOTAL	83	1,00

Tableau I - Répartition des cas de translocation familiale d'un chromosome G

Le type 21-D est donc la translocation la plus souvent transmise.

2) MECANISME :

La cassure de chaque chromosome en sa région centromérique suivie d'une ressoudure anormale des différents éléments peut expliquer ce remaniement.

L'un des chromosomes perd ainsi son centromère et son bras court, l'autre ne perd que la partie distale de son bras court.



Fig. II - Mécanisme possible de la formation d'une translocation D-G par fusion centrique.

Le chromosome remanié a l'aspect d'un submétacentrique du groupe C.

Le fragment centrique est vraisemblablement éliminé au cours des divisions cellulaires successives.

3) DETERMINATION DES CHROMOSOMES INCLUS DANS LA TRANSLOCATION.

L'examen cytogénétique classique ne permet pas de préciser quel chromosome, à l'intérieur du groupe D, est inclus dans le remaniement.

L'autoradiographie semble indiquer que le chromosome N° 14 est atteint préférentiellement. Le chromosome N° 15 pourrait l'être rarement; une translocation 13-21 n'a pas encore été observée (MIKKELSEN, 1967, YUNIS et coll. 1965)

Il semble bien, par contre que le chromosome N° 13 puisse être inclus dans les translocations entre deux éléments du groupe D (GIANNELLI et coll. 1966)

Au total, bien que la détermination précise du chromosome D en cause semble délicate, il est possible que l'une surtout des 3 paires, appelée par les auteurs 14, soit incluse dans les translocations 21-D.

L'étude clinique des différents types de translocation n'est pas en contradiction avec l'hypothèse d'une translocation préférentielle de l'un des chromosomes D sur le 21.

En effet :

- Les translocations 21-D, retrouvées chez 213 individus à 45 chromosomes recensés à partir d'un de leurs collatéraux

trisomiques 21, ne semblent pas induire de particularité phénotypique.

- Dans les rares cas où une translocation G-D, chez un individu à 45 chromosomes, coexistait avec une anomalie du phénotype, il n'a jamais pu être démontré que le chromosome G inclus dans le remaniement fut un 21 (TURPIN et coll. 1959, MOORHEAD et coll. 1961).

- Parmi les individus porteurs d'une translocation D-D à 45 chromosomes, les altérations du phénotype semblent moins exceptionnelles (BUHLER et coll. 1963, DEKABAN, 1966, TURPIN et coll. 1964).

- Cliniquement les trisomiques 21, par translocation 21-D, ne sont généralement pas différents des autres.

Il n'est donc pas exclu que la translocation 21-D ne se fasse pas au hasard, mais plus particulièrement sur le chromosome du groupe D dont la délétion, survenue lors du remaniement, n'entraîne pas de retentissement phénotypique.

4) DETERMINATION DU MOMENT DE LA TRANSLOCATION

Aucune donnée expérimentale ne permet actuellement de définir le moment où se produisent les remaniements aboutissant à la formation d'individus porteurs d'une translocation 21-D. Cependant, l'analyse des échantillons de trisomiques 21 par translocation apporte quelques renseignements :

1) Les cas de mosaïques sont rares parmi les porteurs de translocations 21-D non familiales. Il semble que le remaniement se produise plutôt lors de la gamétogénèse que lors des premières divisions zygotiques.

2) L'âge maternel ne semble pas intervenir sur la fréquence des trisomiques "de novo".

Or, dans la gamétogénèse ce sont les stades précédant la 2ème division méiotique qui ne peuvent être influencés par l'âge maternel puisqu'ils ont eu lieu avant la puberté.

3) Parmi les porteurs d'une translocation 21-D non familiale, la fréquence des individus à 45 chromosomes semble faible par rapport à celle des trisomiques 21, bien que la sélection défavorise ces derniers.

La translocation pourrait donc survenir à un moment tel que les gamètes diplo 21 soient formés plus souvent que les gamètes portant la translocation balancée. La prophase et la métaphase de la première division méiotique correspondraient bien à ce moment. En effet, comme l'indique la figure suivante; pour trois gamètes diplo 21, un seul porteur de la translocation balancée serait formé.

Les associations entre acrocentriques, souvent observées dans les métaphases mitotiques semblent traduire une certaine unité de structure ou de fonction de leur région juxta-centromérique.

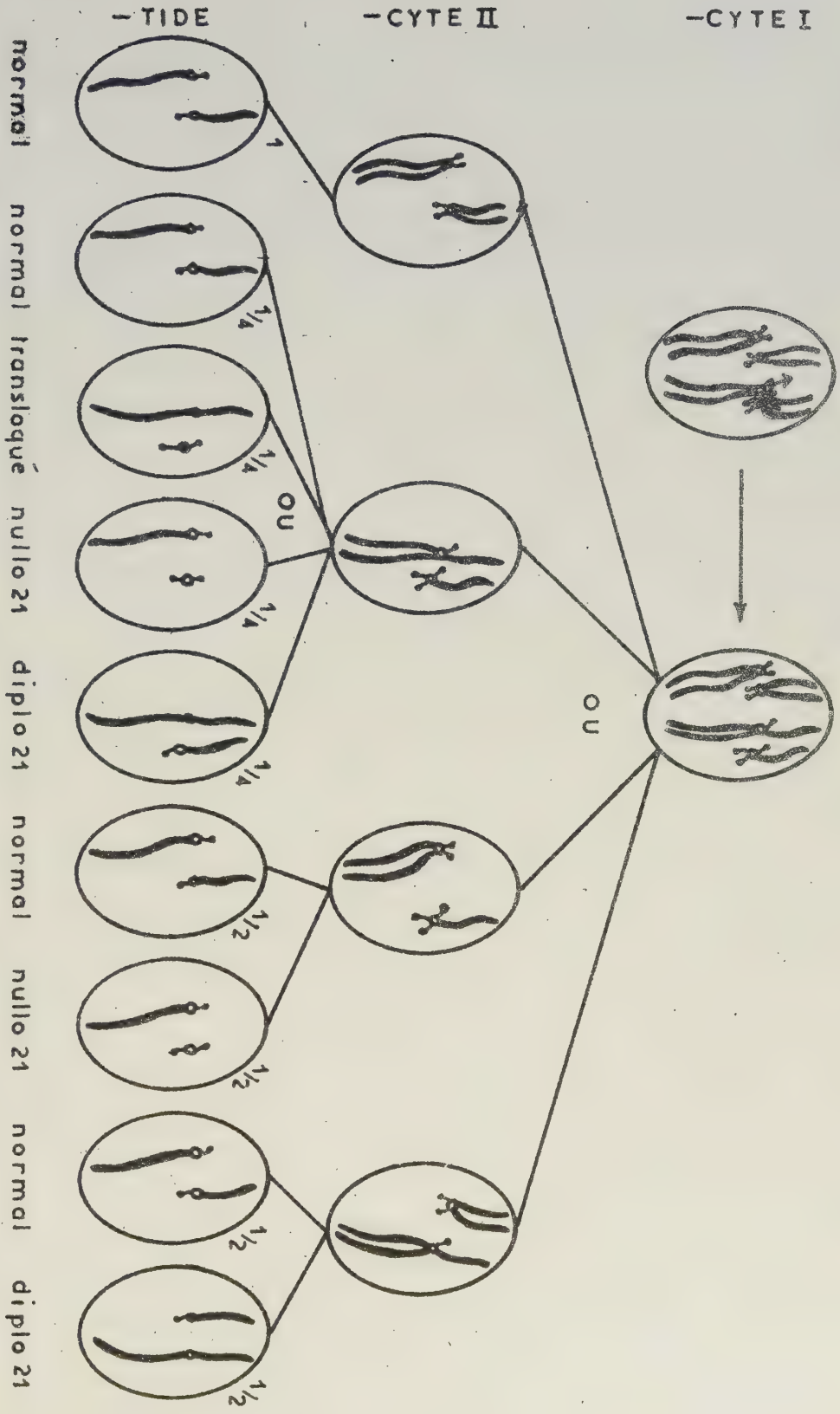


Figure III - : Différentes ségrégations possibles en cas de translocation 21-D sur-venant lors de la première division méiotique, sur des chromosomes déjà clivés .

Les mêmes associations se produisent peut être lors de la méiose, permettant des échanges semblables à ceux qui se produisent entre chromatides homologues.

Cette hypothèse expliquerait également la grande fréquence des translocations entre deux acrocentriques.

Nous n'excluons pas, toutefois, que d'autres mécanismes de translocation puissent survenir au cours des divisions cellulaires depuis le début de la gamétogénèse jusqu'au niveau zygotique.

5) EFFETS DE L'AGE MATERNEL -

Dans la population générale, le fait est bien établi que le risque d'apparition d'un trisomique 21 est proportionnel à l'âge maternel.

Le vieillissement maternel intervient-il dans la formation des gamètes diplo-21 par translocation 21-D de novo ?

Pour répondre à cette question, nous utiliseront les données de PENROSE (1966) et de WRIGHT (1967, résumées dans suivant :

Age maternel	Fréq. absolue des trisomiques 21 ‰	Fréq. des translocations 21-D de novo parmi les trisomiques 21 ‰
échantillon N° 1 30 ans	f1 $\approx$ 0,5	0,221 $\approx$ fa $\approx$ 0,305
échantillon N° 2 30 ans	f2 $\approx$ 2	fb $\approx$ 0,075
	$\frac{f2}{f1} \approx 4$	$\frac{fb}{fa} \approx 1/4$

En décomposant en deux échantillons, en dessous et au dessus d'un âge maternel de trente ans, la fréquence absolue des trisomiques 21 varie dans un rapport de 1 à 4, alors que la fréquence relative des trisomiques 21 par translocation 21-D de novo varie dans le même rapport inverse.

Il semble donc que la fréquence des trisomiques 21 par translocation 21-D de novo, ne soit pas influencée par l'âge maternel.

6) CARYOTYPES DES INDIVIDUS PORTEURS D'UNE TRANSLOCATION 21-D

Chez les individus de phénotype normal, le caryotype comporte 45 chromosomes, par l'absence d'un 21 et d'un D et la présence d'un chromosome de type C surnuméraire.

La formule est :

45, XX, t (21-D)

45, XY, t (21-D)

Chez les trisomiques 21, le caryotype comprend 46 chromosomes mais l'un des D est remplacé par un pseudo C.

La formule caryotypique est alors :

46,XX, t(21-D), + 21

46,XY, t(21-D), + 21

Dans les cas exceptionnels où une mosaïque a pu être décelée, les formules chromosomiques suivantes ont pu être relevées :

46,XY,t(21-D),+21/ 45,XY,t(21-D) chez un homme de phénotype normal

46,XX,t(21-D),+21 / 45,XX,t(21-D) chez une enfant de phénotype trisomique 21 (I.P. N° 1469)

46,XY,t(21-D),+21/ 46,XY chez un garçon de phénotype trisomique 21 (FRANCESCHINI et coll. 1962).

7) CAS DE TRANSLOCATION 21-D DE NOVO ETUDIÉS A L'INSTITUT DE PROGENESE -

Sur 354 trisomiques 21 étudiés, 13 avaient 46 chromosomes par translocation 21-D.

Dans 6 cas cette translocation était apparue de novo chez le trisomique 21.

Ces 6 observations sont groupées dans le tableau suivant :

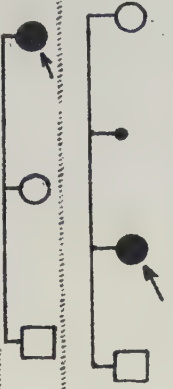
I. P. N°	Age à la naissance du trisomique 21		Raison de l'examen	Particularité	Fratrie
1439	26	30			
1469	20	24	âge maternel	mosaïque 45, XX, t(21-D)/ 46, XX, t(21-D)+21	
1901	23	23	âge maternel		filles unique
2239	28	28	aspect de tri- somie 21 aty- pique		filles unique
2816	28	32	oncle paternel tris. 21		filles unique
4078	24	24	âge maternel		

TABLEAU III - Etude des cas de translocation 21-D de novo étudiés à l'Institut de Progénèse.

8) TRANSMISSION DES TRANSLOCATIONS 21-D

Lors de la gamétogénèse, en ne considérant que les paires où l'un des deux chromosomes est inclus dans le remaniement, il n'existe que 3 éléments différents les uns des autres, au lieu de quatre appariables.

A la méiose, si ces 3 éléments avaient une ségrégation indépendante, ils se répartiraient selon 3 combinaisons en 6 arrangements différents.

- 1) 21,D et 21-D
- 2) 21,21-D et D
- 3) 21 et 21-D, D

Si un zygote viable correspondait à tous ces arrangements il serait possible d'observer 6 types de descendants :

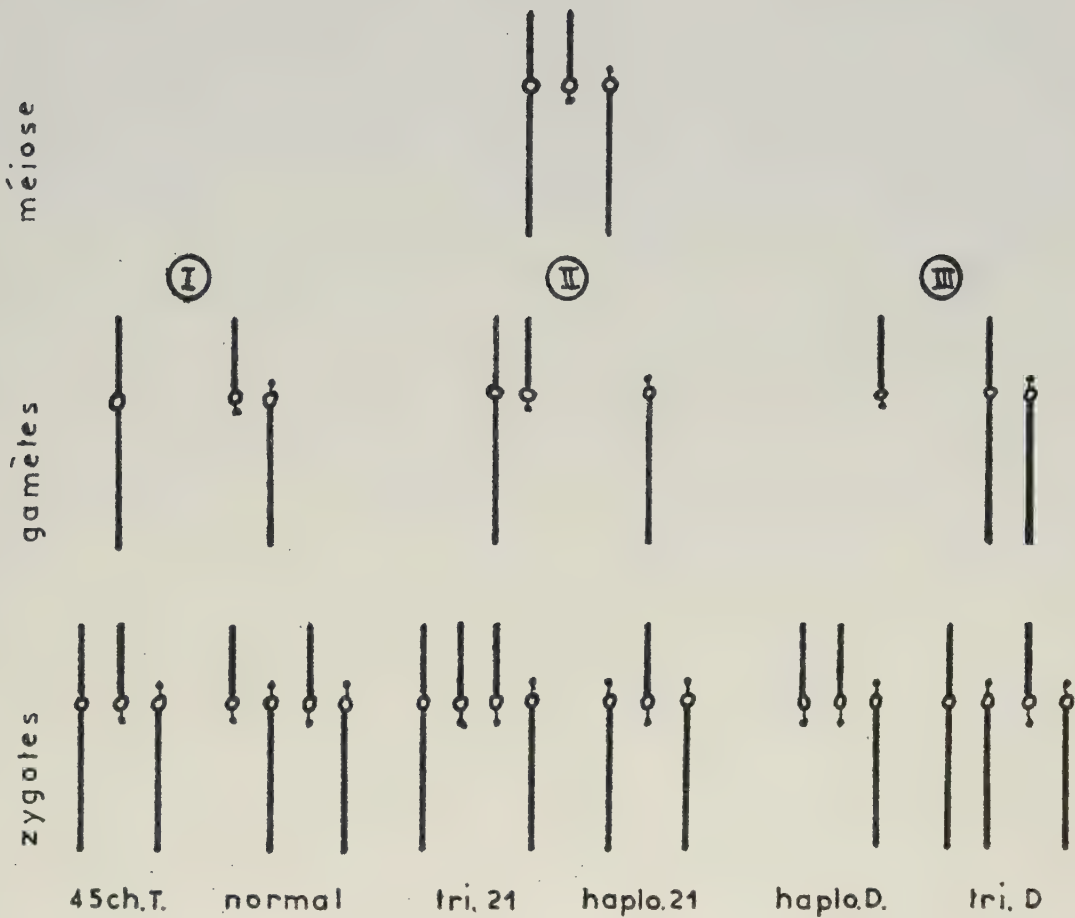


Fig. IV - Différentes ségrégations méiotiques possibles d'une translocation 21-D.

En fait, il n'a jamais encore été observé d'individu résultant de la troisième combinaison bien que la trisomie D ne soit pas incompatible avec une brève viabilité permettant le recensement.

L'hypothèse la plus vraisemblable est donc que les translocations 21-D n'entraînent pas de malségrégation des

chromosomes D.

D'autre part, l'haplosomie 21, bien qu'observée exceptionnellement peut être considérée comme non viable. L'étude caryotypique du foetus expulsé lors des avortements permettra peut être de reconnaître l'existence de cette anomalie chez les foetus non viables.

Les trois types de descendants observés correspondent donc à un minimum de quatre types de gamètes formés, mais dont l'un est inefficace.

Il n'est pas possible actuellement de savoir si ces 4 types de gamètes sont formés avec la même fréquence.

La différence de fréquence entre les trois types de zygotes effectivement observés est dépendante d'une sélection qui intervient probablement lors de la gamétogénèse, lors de la fécondation et lors des premières divisions zygotiques.

D'autre part, l'étude comparative de la descendance en fonction du sexe du porteur de la translocation montre que la sélection est beaucoup plus importante si le transmetteur est l'homme.

Donc, pour une large part au moins, la sélection intervient avant les premières divisions zygotiques.

L'étude du spermogramme de porteurs de la translocation pourrait peut être déceler quelque anomalie.

9) ETUDE DE LA DESCENDANCE DES INDIVIDUS PORTEURS
d'UNE TRANSLOCATION 21-D -

Le tableau général suivant a pu être établi grâce
aux données de la littérature et de l'Institut de Progénèse.

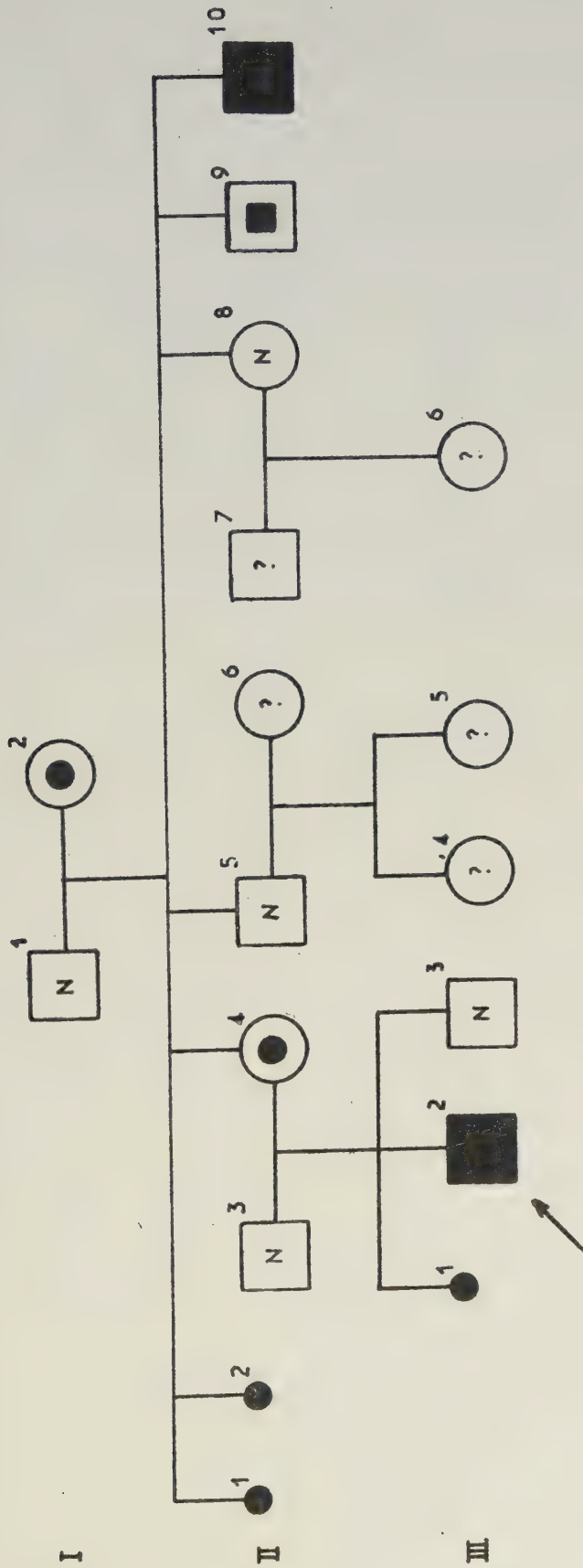
Nombre de parents trans- metteurs	DESCENDANTS							Total des descendants viables
	46 chr N	45 chr T	Phéno- type N	46 chr.T tri.2L	Phéno- type tri.2l	Mort-nés sans diagnostic	F.C.	
	66	91	28	68	25	12	56	
Mères:94	Total : 185		Total:93					278
	34	58	5	8	2	8	2	
Pères:35	Total: 97		Total:10					107

Tableau IV - Descendance des individus porteurs d'une trans-
location 21-D

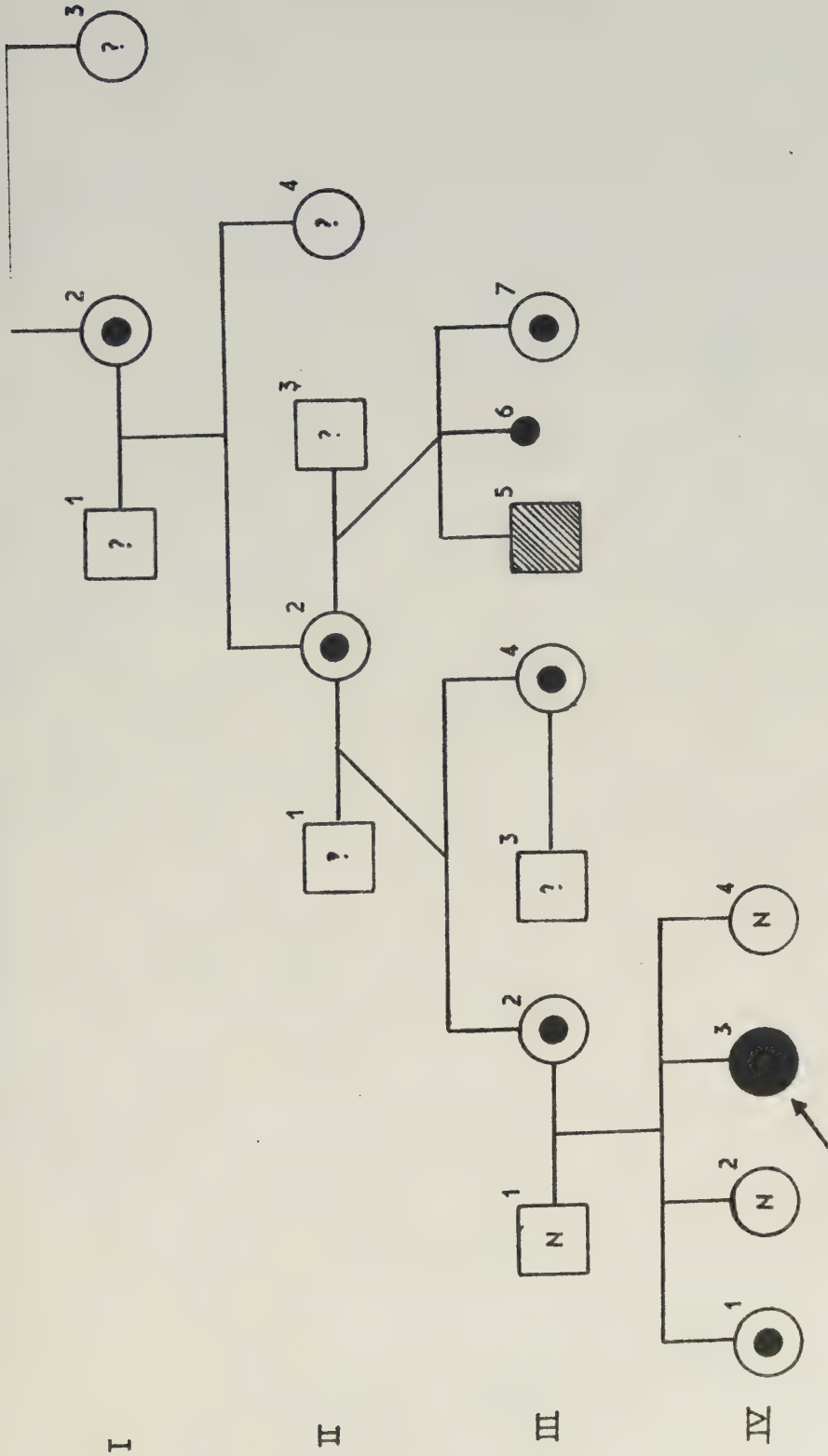
Tableau établi d'après les données de :

Atkins et coll.1962, Beçak et coll. 1963, Bieseke et coll.1962,
Brandt et coll.1963, Breg et coll.1962, Buckton et coll. 1961,
Carter et coll.1960, Day et coll.1965, Finley et coll.1965,
Forssman et coll.1962, German et coll.1962, Giannelli et coll.
1965, Grouchy et coll.1965, Hagen van der 1963, Hall, 1964,
Hamerton et coll. 1961, Hayashi,1963, Haylock et coll.1963, Hay-
man,1965, Hiens 1965, Hustinx,1966, Mac Intyre et coll.1962,
Mellman,1965, Mikkelsen 1966, Penrose et coll.1961, Pfeiffer
1967, Porter,1966, Sergovich et coll.1962, Shaw,1962, Tips et
coll.1963, Valsmanis et coll.1966, Warkany et coll.1964, Yunis
et coll.1965, Zellweger et coll.1963 et Institut de Progénèse
(N° 1070, 1160, 1419 et 1673).

Les données de l'Institut de Progénèse sont résumées
par les arbres généalogiques suivants :



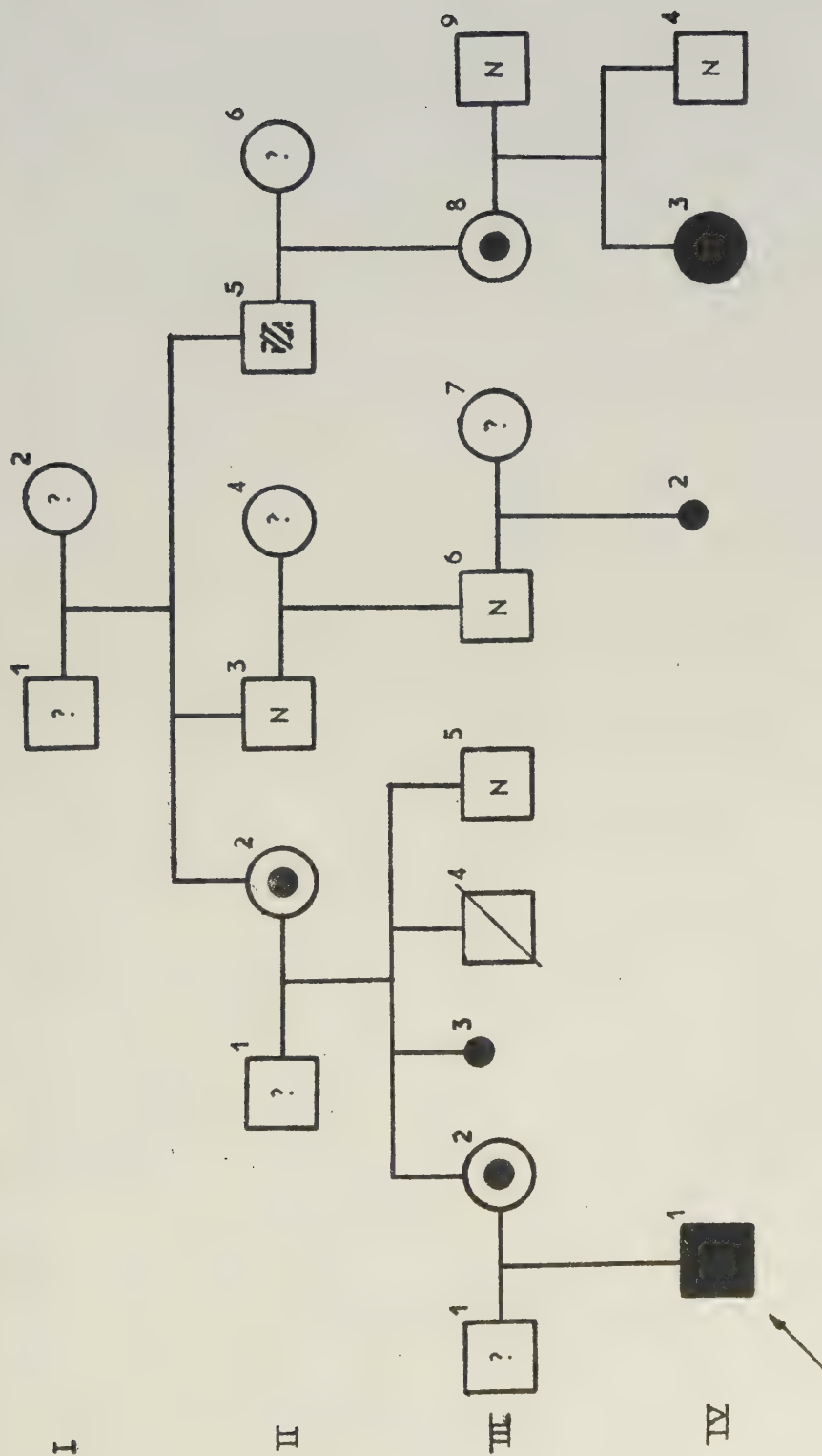
- Arbre généalogique I - I.P. N° 1070
- Raison de l'examen : oncle maternel trisomique 21
- Mère (II.4) âgée de 26 ans à la naissance du proposant (III.2)
- Mère (I.2) âgée de 34 ans à la naissance du trisomique 21 (II.10)



- Arbre Généalogique II - I.P. N° 1160 .
- Raison de l'examen : mère (III.2) âgée de 23 ans à la naissance du proposant (IV.3)
- Mère (II.2) âgée de 35 ans à la naissance du trisomique 21 (III.5) .

1894

1895



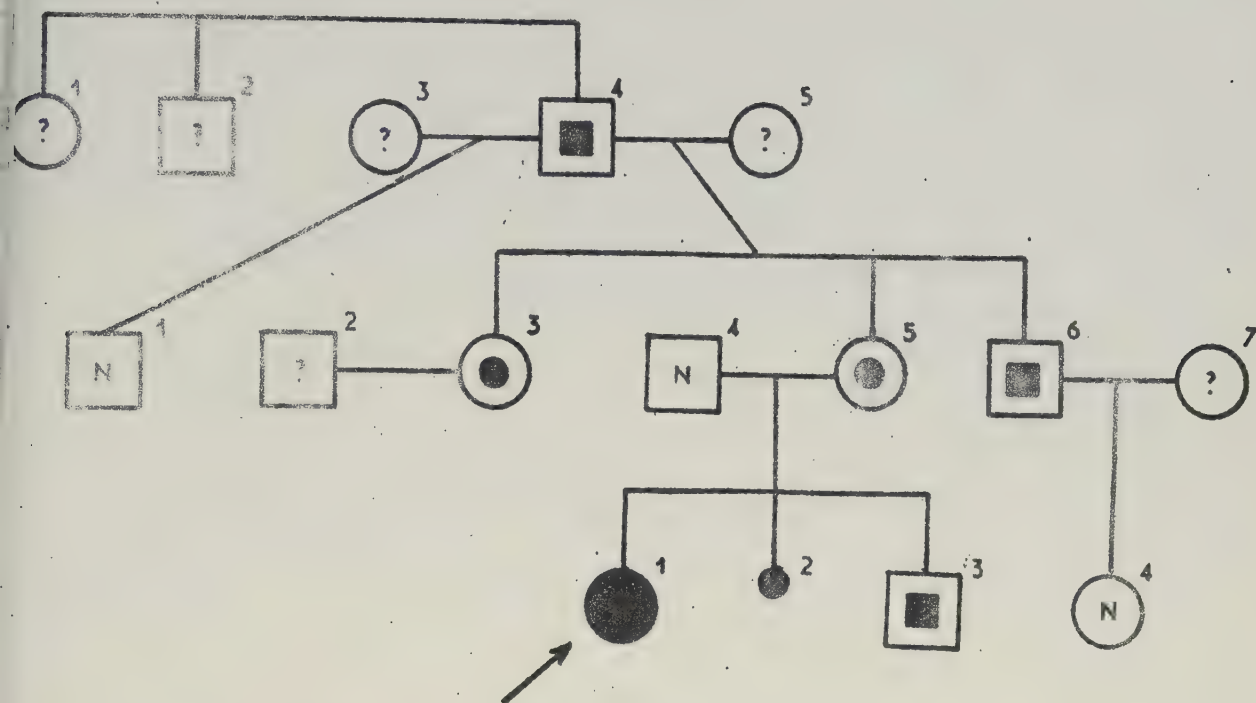
- Arbre Généalogique III - I.P. N° 1419

- mère (III.2) âgée de 23 ans à la naissance du
proposant (IV.1)

- Raison de l'examen

- cousine (IV.3) trisomique 21 .

- Mère (III.8) âgée de 26 ans à la naissance du trisomique 21 (IV.3).



Arbre Généalogique IV - I.P. N° 1673

Raison de l'examen : mère (II.5) âgée de 23 ans à la naissance du proposant (III.1) .

-  Femme normale 46,XX
-  Homme de phénotype normal, caryotype non étudié
-  Femme de phénotype normal, 45,XX,1(21-D)
-  Homme de phénotype normal, probablement 45,XY,1(21-D)
-  Trisomique 21, 46,XX,1(21-D),+21
-  Phénotype trisomique 21, caryotype non étudié
-  Enfant mort en bas âge
-  Fausse couche

a) ETUDE DE LA DESCENDANCE DES MERES PORTEUSES D'UNE
TRANSLOCATION 21-D

L'existence d'un remaniement chromosomique n'est décelée que si le phénotype induit est anormal.

En ce qui concerne les translocations, il semble que seules une trisomie ou une haplosomie résultant éventuellement du remaniement puissent être préjudiciables à l'individu lui-même.

Lors des translocations 21-D en particulier, seule l'existence d'une trisomie 21 est décelable et tous les individus porteurs de la translocation balancée échappent à l'analyse cytogénétique si l'un de leurs collatéraux au moins n'est pas trisomique 21.

Ainsi, même dans le cas favorable où l'analyse caryotypique de tous les trisomiques 21 et de leur famille serait effectuée, un certain nombre d'individus porteurs de la translocation ne serait pas dépisté.

La surévaluation des trisomiques 21 parmi les enfants de porteurs de la translocation est donc inévitable d'emblée.

La méthode de Haldane permettrait théoriquement de tourner ce biais. Nous utiliserons pour ce faire la solution proposée par LEJEUNE (1958).

En appelant : p la fréquence des trisomiques 21

q la fréquence des non trisomiques 21

n le nombre d'enfants composant la fratrie

T_o le nombre de trisomiques 21 observés

q^n la probabilité pour une fratrie de n enfants de ne comporter aucun trisomique 21.

$(1 - q^n)$ sera la fréquence des fratries recensées par rapport à celle de toutes les fratries issues d'une mère transloquée, et $\frac{P}{(1 - q^n)}$ sera la probabilité de trouver un trisomique 21 dans une fratrie.

En décomposant notre échantillon en fratries d'au moins deux enfants dont l'un, au moins, est trisomique 21, selon le nombre d'enfants f nous obtenons le tableau suivant :

Taille n	Nbre fre- trie f.	Nbre total enfants	Nbre tri.2l	pour $P_1 = 0,30$	pour $P_2 = 0,35$
2	18	36	20	210752	218196
3	14	42	29	191772	202650
4	11	44	18	173612	187484
5	5	25	6	90450	98975
6	1	6	2	20400	22710
7	1	7	2	22883	25960
8	0				
9	0				
10	2	20	4	61740	70960
TOTAL	52	178	To=81	$T_1=79,609$	$T_2= 82,6925$

TABLEAU IV - établi à partir de la table des valeurs de $p/(1-(1-p)^n)$ en fonction de p et de n.

T_1 est inférieur à T_0

T_2 est supérieur à T_0

En admettant que l'intervalle de p_1 à p_2 varie linéairement, en fonction de p

$$p = p_1 + (p_2 - p_1) \frac{T_0 - T_1}{T_2 - T_1}$$

Le calcul numérique, en utilisant les tables de LEJEUNE (1958), donne :

$$p = 0,33915$$

$$q = 0,0456$$

La fréquence corrigée vaudrait donc :

$$p = 0,33915 \pm 0,0345$$

Or, dans l'échantillon général, la fréquence observée était 33,45 % : On en conclut que l'estimée précédente de $p = 0,339$ ne peut être acceptée, car elle devrait, par nécessité, être inférieure à la fréquence de l'échantillon global, puisque ce dernier contient l'échantillon biaisé.

L'hypothèse d'une sélection à partir d'au moins un taré est probablement inapplicable; il est vraisemblable que nombre des auteurs n'ont recherché une translocation que dans des familles contenant au moins deux tarés. Dès lors, il est légitime de recourir à l'équation de la sélection multiple qui indique :

$$p = \frac{R-N}{T-N} \pm \sqrt{\frac{(T-R)(R-N)}{(T-N)^3}}$$

pour R = nombre de tarés

N = nombre de fratries

et T = nombre total d'enfants.

Ce qui aboutit à une nouvelle estimée

$$\begin{aligned} p &= \frac{81-52}{178-52} \pm \sqrt{\frac{(T-R)(R-N)}{(T-N)^3}} \\ &= 0,23 \pm \sqrt{0,001406} \\ &= 0,23 \pm 0,037 \end{aligned}$$

L'intervalle de confiance serait alors de :

0,156 à 0,304

Nous allons essayer de décomposer l'échantillon global de manière à étudier les différents biais qui interviennent et leur importance respective

I) Biais introduit par la limitation volontaire des fratries après la survenue d'un enfant taré dans une famille.

La présence d'un enfant anormal parmi les membres d'une famille peut entraîner une diminution de l'extention des fratries lorsque la notion du caractère héréditaire de l'affection est connue.

C'est ce qui se produit avec la trisomie 21, en particulier dans les cas où la ségrégation d'une translocation est retrouvée.

Ainsi, dans la fratrie du proposant, celui-ci sera souvent le dernier né, indépendamment de l'effet de l'âge de la mère. La fréquence de la trisomie 21, dans notre échantillon en particulier, s'en trouve ainsi accrue.

Le tableau suivant qui n'exclut que l'ainé de chaque fratrie, a pu être établi :

trisomiques 21	37
nombre total d'enfants	97
fréquence des tri.21	0,38

TABLEAU V - Descendants aînés de femmes porteuses de translocation 21-D

Cette fréquence est encore plus surévaluée que celle obtenue à partir de l'échantillon général. En effet, en limitant le biais induit par les familles, nous avons accentué celui qui est introduit par les cytogénéticiens : les trisomiques 21 nés de mères jeunes, donc souvent aînés de la fratrie étant préférentiellement étudiés.

C'est donc essentiellement ce dernier biais qui intervient et qu'il importe de limiter.

II) Biais introduit par le mode de recensement.

Pour des raisons pratiques, l'examen caryotypique de tous les trisomiques 21 cliniques ne peut être effectué.

La recherche d'une translocation est le but principal des examens cytologiques pour les conséquences eugéniques qui peuvent en découler. Un choix est donc fait qui tend à augmenter considérablement la fréquence des translocations parmi les trisomiques 21 examinés. Ainsi, selon les laboratoires, cette fréquence, normalement estimée proche de 1 %, s'élève jusqu'à 10%.

Différents critères de sélection sont utilisés :

- L'âge maternel.

L'importance de l'âge maternel sur la fréquence d'apparition des trisomiques 21, en général, est maintenant bien connue.

Pour les cas particuliers des trisomies 21 par translocation, nous avons vu que l'âge maternel n'intervenait pas de manière sensible (cf. Cha. B5). C'est donc parmi les trisomiques 21 nés de mère jeune que la fréquence des cas de translocation sera la plus élevée.

- Les fausses-couches -

Elles sont d'une évaluation difficile, mais leur grande fréquence, en cas de translocation chez l'un des parents, semble bien établie. Leur connaissance influe donc sur le recensement. Les auteurs n'en rapportent pas toujours l'existence, et comme leur signification n'est pas encore bien connue, nous n'en pourrions tenir compte dans les calculs.

- Les mort-nés ou les décès en bas âge.

L'absence fréquente de diagnostic, même clinique, fait ici perdre de précieux renseignements.

- Les polymalformés ou débiles mentaux.

Ils ne semblent pas jouer de rôle direct dans le recensement des trisomies 21 par translocation.

A) Elimination des fratries du proposant.

Afin d'éliminer le biais introduit par le mode de recensement, nous allons supprimer de notre échantillon les fratries incluant les proposant.

Nous obtenons ainsi le tableau suivant :

Nombre total de descendants	135
Nombre de trisomiques 21	23
Fréquence des trisomiques 21	0,17

Tableau VI - Descendance des femmes porteuses d'une translocation 21-D, fratries des proposants exclues.

Dans l'ensemble de l'échantillon, en excluant seulement les proposants, la fréquence des trisomiques 21 est de 0,20 . On voit ainsi que dans les fratries des proposants, ces derniers étant exclus, la fréquence des trisomiques 21 est supérieure à celle du reste de notre échantillon, ce qui montre que le recensement a été effectué souvent à partir de fratries comprenant au moins deux tarés. L'utilisation que nous avons faite précédemment de l'équation de la sélection multiple étant donc parfaitement légitime.

Il est possible de décomposer l'échantillon en différents types de fratries, en fonction de leur parenté avec le proposant.

B) Etude de la descendance des grand-mères des proposants
porteuses de la translocation.

L'échantillon se compose donc des fratries des parents des proposants. A partir de 19 fratries groupant 67 individus nous obtenons le tableau suivant :

Enfants	Nombre	Fréquence	
Trisomiques 21	8	0,12	
(N) transloqués	39	0,58	
Phénotype N	4	0,06	0,88
Normaux	16	0,24	
TOTAL	67	1,00	

Tableau VII - Descendance des grand-mères des proposants porteuses de la translocation 21-D

La catégorie des individus portant la translocation balancée est ici très importante du fait qu'un individu de ce type, au moins, doit se trouver dans chaque fratrie pour être ascendant du proposant.

La fréquence (11,95 %) des trisomiques 21 dans cet échantillon représente donc probablement une limite, inférieure à la réalité.

Si nous excluons les mères des proposants de cet échantillon, la fréquence des trisomiques 21 devient 0,18 et les fréquences des sujets normaux et des porteurs de translocation s'égalisent.

C) Etude de la descendance des femmes porteuses de la translocation, non ascendantes directes des proposants.

Cet échantillon représente, par rapport aux proposants, la descendance des tantes, grand-tantes et cousins aux divers degrés.

Le biais introduit par ce mode de recensement peut être considéré comme faible.

Sur 78 descendants nous obtenons :

Catégorie	nombre	fréquence
Trisomiques 21	14	0,18
45 chrom. T	24	0,31
46 chrom. N	23	0,29
phénotype N	17	0,22
TOTAL	78	1,00

Tableau VIII - Descendance des femmes porteuses d'une translocation 21-D, non ascendantes directes des proposants.

La fréquence des deux catégories de descendants phénotypiquement normaux à 45 et 46 chromosomes sont ici très voisines.

D) Etude des grandes fratries .

Dans certains cas, l'extension des fratries de notre échantillon ne semble pas avoir été limitée, ou bien parce qu'il n'y était pas apparu de trisomie 21, ou bien parce que les problèmes psychologiques causés par la survenue de l'affection n'avaient d'emprise sur les procréateurs.

Dans ces fratries, le biais introduit par le recensement devient minime, et le rapport $\frac{p}{1-q^n}$ devient très proche de p puisque n croît.

La fréquence des trisomiques 21 peut donc y être calculée directement

Fratries	$n = 5$	$n \geq 5$	$n \geq 5$
Trisomiques 21	5	8	13
(N) transloqués	11	25	26
(N)	1	5	6
Normaux	8	16	24
TOTAL	25	54	79
Fréquence tri.21	0,20	0,25	0,16

Tableau IX - Descendance des femmes porteuses d'une translocation 21-D : cas où les fratries excèdent quatre enfants.

B) Etude des familles groupant un grand nombre d'individus recensés.

Nous nous sommes arbitrairement limités aux familles de plus de dix individus descendants de femmes porteuses d'une translocation 21-D.

L'intérêt de cet échantillon réside en ce que le biais introduit par le recensement (dépistage obligatoire d'un proposant anormal et éventuellement présence d'un second taré dans la famille) se trouve considérablement atténué par la quantité d'informations que fournissent les collatéraux.

Un biais contraire peut toutefois intervenir ici car c'est peut être la rareté des individus anormaux dans ces familles qui en a favorisé l'expansion.

A partir de six familles, nous obtenons :

Descendants	Familles > 10 descendants	mêmes familles, mêmes familles, fratries des pro-les,proposants exclus	mêmes familles, mêmes familles, pro-les,proposants exclus
Nbre de tri. 21	22	14	16
Nbre total de descendants	107	84	101
Fréquence des Tri. 21	0,21	0,17	0,16

Tableau X - Familles où plus de 10 individus sont descendants de femmes porteuses d'une translocation 21-D

III) Conclusion -

Il n'existe actuellement aucune bonne méthode permettant l'évaluation précise du risque de récurrence de la trisomie 21 dans la descendance des femmes porteuses d'une translocation 21-D.

Les diverses méthodes que nous avons utilisées ont donné les estimations suivantes :

- 0,23 pour la sélection multiple avec un intervalle de confiance compris entre 0,156 et 0,304
- 0,17 pour l'exclusion des fratries des proposants
- 0,18 pour les descendants des ascendantes directes, à l'exclusion des mères des proposants.
- 0,18 pour les descendants des femmes non ascendantes directes
- 0,20 pour les fratries supérieures à 4 enfants.
- 0,21 pour les grandes familles

Toutes ces estimations, situées dans l'intervalle de confiance calculé pour la sélection multiple, sont proches de 20%

D'une manière pratique, une femme porteuse d'une translocation 21-D a donc un risque de l'ordre de 1/5 d'avoir un enfant trisomique 21.

b) ETUDE DE LA DESCENDANCE DES HOMMES PORTEURS D'UNE TRANS-
LOCATION 21-D.

I) Remarque -

Par des moyens de recensement identiques, l'échantillon ici ne comprend que 107 descendants, contre 278 issus de mères transloqués.

La question est alors de savoir si une telle différence d'échantillonnage n'est pas due à la ségrégation préférentielle de la translocation selon le sexe du descendant.

Dans le tableau suivant sont groupés tous les descendants d'individus transloqués, en fonction de leur sexe :

Descendants	Nombre de garçons	Nombre de filles	Nombre total :	X ²
Trisomiques 21	52	66	118	1,66
(N) transloqués	103	77	180	3,75
Normaux	51	53	104	0,04
TOTAL	206	196	402	0,24

Tableau XI - Comparaison, en fonction du sexe, de la descendance des individus porteurs d'une translocation 21-D

Le total de 402 descendants est supérieur à la somme des 278 descendants de femmes transloquées et des 107 descendants des hommes transloqués car, sont inclus dans ce tableau,

tous les individus dont l'un des parents est, par évidence, transloqué, sans qu'il ait été possible de préciser lequel.

A l'intérieur de chaque catégorie, l'écart observé, selon le sexe du descendant, n'est pas significativement différent d'une distribution - 1-1.

La translocation ne se transmet donc pas différemment selon le sexe du descendant, et si nous avons recensé beaucoup moins d'enfants d'hommes transloqués, c'est parce que dans leur descendance, les trisomiques 21, qui permettent le dépistage, sont plus rares.

II) Fréquence des trisomiques 21

Le tableau suivant groupe 38 fratries issues d'hommes porteurs d'une translocation 21-D

Catégories de descendants	Nombre	Fréquence
Trisomiques 21	10	0,09
45 chr. T	58	0,54
Phénotype normal	5	0,05
Normaux	34	0,32
TOTAL	107	1,00
Fausses-couches	2	
Morts-nés, sans diagnostic	8	

Tableau XII - Descendance des hommes porteurs d'une translocation 21-D

En appliquant les différentes méthodes de fractionnement de l'échantillon précédemment utilisées, les résultats suivants sont obtenus :

Types d'échantillons	Nombre de descendants	Nombre de tris. 21	Fréquence des tris. 21
descendance des hommes germaines des parents des proposants	57	2	0,04
descendance des grands pères des proposants	34	1	0,03
Ensemble des fratries à l'exclusion des fratries des proposants	92	3	0,03
Premiers nés à l'exclusion des proposants	31	1	0,03

Tableau XIII - Descendance des hommes porteurs d'une translocation 21-D

L'ensemble de ces données aboutit à une moyenne de 0,03 % pour une fréquence directement observée de 0,09. La fréquence réelle, probablement située entre ces deux résultats est sûrement plus voisine de 0,03 %.

Nous pouvons donc estimer que le risque d'apparition d'un trisomique 21 dans la descendance d'un homme porteur d'une translocation 21-D est de l'ordre de 1 pour 20.

Ce risque est donc le quart de celui qui est encouru par la descendance des femmes transloquées 21-D.

c) ETUDE DE LA SEGREGATION DE LA TRANSLOCATION 21-D.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la ségrégation de la translocation ne semble pas s'effectuer différemment selon le sexe du descendant.

D'autre part, les fratries des ascendants directs des proposants sont nécessairement excédentaires en individus porteurs de la translocation.

Parmi les autres fratries, la transmission de la translocation peut être étudiée directement. L'ensemble des données est rassemblé dans le tableau suivant :

Descendants		45 chr. T	46 chr. N	2
Issus de pères transloqués	Fratries du propositant	4	4	
	Fratries des germains du propositant, non as- cendants directs	30	22	1,25
	TOTAL	34	26	1,06
Issus de mères transloquées	Fratries du propositant	30	24	0,66
	Fratries des germains du propositant, non as- cendants directs	22	26	0,33
	TOTAL	52	50	0,04
TOTAL		86	76	0,62
Fratries des ascendants directs du propositant		94	37	24,80
TOTAL		180	113	7,65

Tableau XIV - Ségrégation de la translocation chez les descendants de phénotype normal.



La ségrégation préférentielle de la translocation, significative sur l'ensemble de l'échantillon, ne l'est plus si l'on ne considère que les classes où l'on sait qu'aucun biais n'intervient.

La population d'individus porteurs de la translocation ne s'accroît donc pas par ce mécanisme, mais par la formation de nouvelles translocations.

Cependant, la limitation de l'extension des fratries où apparaît un trisomique 21 doit contrebalancer, au moins partiellement cet apport.

Il est impossible d'estimer actuellement si cette population se maintient stable ou est en évolution.

- Fréquence des individus porteurs d'une translocation 21-D balancée dans la population générale.

D'après les données de POLANI et coll.(1965), la fréquence des trisomiques 21 par translocation serait voisine de $54 \cdot 10^{-6}$

D'autre part, 44% de ces translocations seraient des 21-D, et 49 % de ces dernières seraient familiales.

La fréquence des trisomiques 21 par translocation 21-D familiale peut donc être estimée à

$$54 \cdot 10^{-6} \times 0,44 \times 0,49 \quad 12 \cdot 10^{-6}$$

En outre, d'après ce que nous avons établi dans les chapitres précédents:

- La fréquence des trisomiques 21 dans la descendance des femmes transloquées 21-D est proche de 0,20.

- La fréquence des trisomiques 21 dans la descendance des hommes transloqués est proche de 0,05.

- La fréquence moyenne des trisomiques 21, pour ces deux échantillons est donc de l'ordre de 0,12.

- La fréquence des trisomiques 21 par translocation familiale P_1 est égale au produit de la fréquence des porteurs de la translocation balancée P_2 par la fréquence des trisomiques 21 dans leur descendance P_3

$$P_1 = P_2 \times P_3$$

d'où l'on tire la fréquence des porteurs de la translocation balancée :

$$P_2 = \frac{P_1}{P_3} = \frac{12 \cdot 10^{-6}}{12 \cdot 10^{-2}} = 10^{-4}$$

Dans la population générale, il y a donc environ une personne sur 10.000 qui porte une translocation 21-D balancée.

II - TRANSLOCATIONS 21-G

Sur l'aspect cytologique au moins, nous pouvons opposer, ici également, les translocations en tandem aux translocations par fusion centrique.

A) TRANSLOCATIONS 21-G EN TANDEM

Ce mode de remaniement paraît très rare.

Cinq cas ont été relevés dans la littérature chez des trisomiques 21 dont les parents avaient des caryotypes normaux.

Un cas de transmission de la translocation par la mère à ses deux enfants trisomiques 21 a été rapporté par SOUDEK 1966. Le remaniement aboutit à la formation d'un chromosome de morphologie identique à celle du groupe D à partir de deux éléments du groupe G.

La femme transmettrice, rapportée par SOUDEK, avait un caryotype à 45,XX,t(21q; Gq)

et les trisomiques 21 un caryotype de formule

46,XX,t(21q; Gq), + 21

et 46,XY,t(21q; Gq), + 21

B) TRANSLOCATION 21-G PAR FUSION CENTRIQUE

1) FREQUENCE

D'après POLANI et coll. (1965), 56% des translocations intéressant les chromosomes G seraient de ce type, dont 94%

représenteraient des translocations non héritées.

Ces translocations correspondent probablement à trois variétés différentes : 21-22, 21-21 et isochromosomes 21.

Dans l'échantillon rassemblé pour ce travail, 14 % des translocations familiales sont des 21-G par fusion centrique (cf. Tableau I)

Les cas de transmission familiale sont donc rares. Ils semblent représentés à parts égales par des translocations 21-22 et 21-21.

La grande fréquence relative des translocations 21-G imputable aux translocations non héritées paraît donc être le fait de la formation d'isochromosomes 21.

2) MECANISMES DE TRANSLOCATION

a) TRANSLOCATIONS 21-22

Cette variété seule est absolument identifiable par la présence d'individus phénotypiquement normaux dans la descendance de sujets porteurs d'une translocation G-G.

Trois familles de ce type seulement ont pu être relevées dans la littérature : (SHAW, 1962, PFEIFFER, 1963, YUNIS , 1965).

La formation de la translocation rappelle celle des 21-D : chaque chromosome serait d'abord cassé dans la région juxta-centromérique, l'un en deça, l'autre en delà du centromère

par rapport aux bras longs

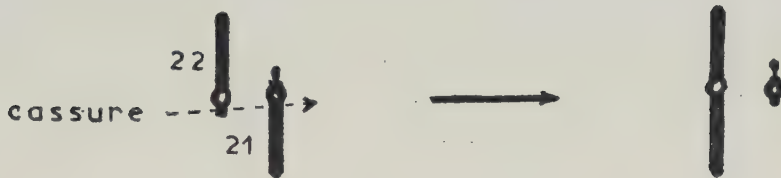


Fig. 6 - Mécanisme possible de la formation d'une translocation 21-G par "fusion centrique".

La ressoudure s'effectuerait anormalement et le fragment centrique serait ensuite éliminé.

b) TRANSLOCATIONS 21-21.

Ce type de translocation peut être fortement suspecté lorsque tous les descendants d'un individu porteur d'une translocation G-G sont trisomiques 21. Il est cependant impossible d'en affirmer la réalité par de simples méthodes cytologiques.

Une double cassure, suivie de fusion anormale doit être également envisagée dans le mécanisme du remaniement.

Il s'en suivrait une perte homozygote des bras courts et des satellites des chromosomes 21, ce qui ne semble pas, par ailleurs, entraîner de modification de phénotype chez les individus non trisomiques 21.

1) Formation des zygotes trisomiques 21.

Il est aisé de concevoir que le remaniement, dans ce cas, se produit lors de la gamétogénèse, comme le montre la figure suivante

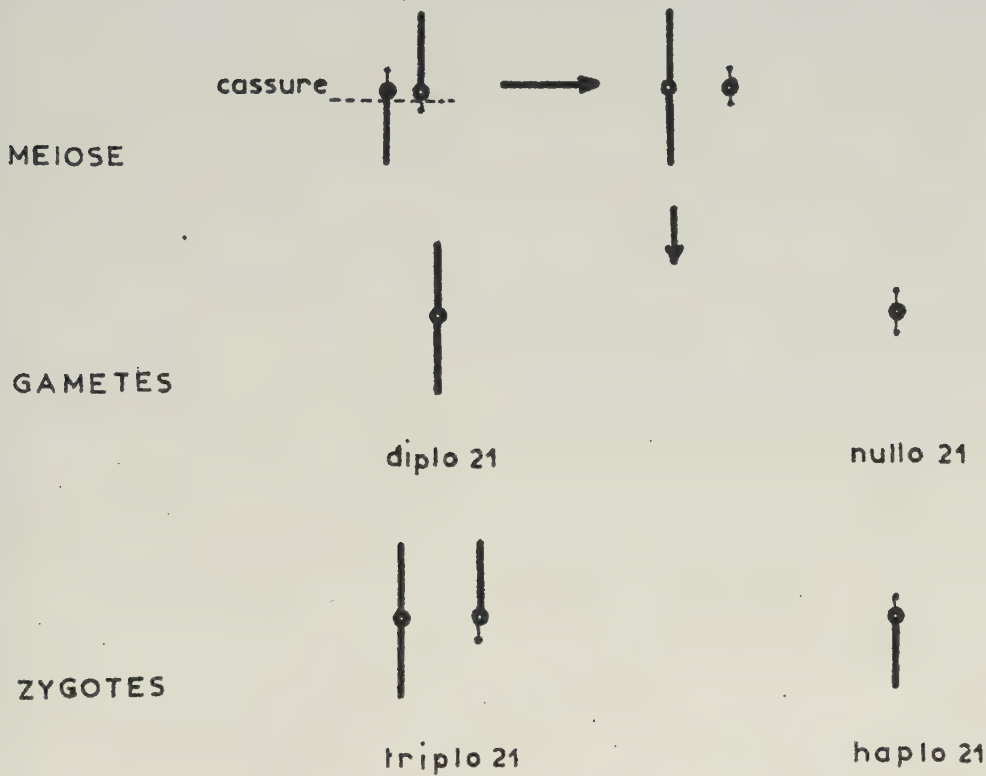


Fig. VI - Différentes ségrégations possibles des chromosomes méiotiques après formation d'une translocation 21-21

Si la trisomie 21 n'est pas homogène, on doit imaginer que la translocation s'est produite plus tard, lors des divisions

du zygote.

II) Formation des zygotes porteurs de la translocation balancée.

Il est très difficile de comprendre la manière dont peuvent se former les zygotes à 45 chromosomes par translocation 21-21 homogène.

Or, parmi les 8 descendants de trisomiques 21 par translocation 21-21 transmise connus, 5 sont de ce type, (les trois autres portant la translocation en mosaïque).

D'après ce que nous avons précédemment vu, l'accident doit survenir après la fécondation lors des premières mitoses zygotiques.

Or, les chromosomes se clivent en 2 chromatides avant même le début de la division cellulaire et une translocation intervenant à ce moment aboutirait à la formation de deux lignées cellulaires distinctes, donc d'une mosaïque.

Dans le cas présent, il faudrait admettre que la translocation survienne avant le clivage des chromosomes de chaque pronucleus. Ainsi, le non clivage des chromosomes au début de l'amphimixie rendrait particulièrement efficace tout remaniement chromosomique. C'est en tous cas une solution possible à notre problème.

c) FORMATION D'UN ISOCHROMOSOME 21

L'accident initial serait ici le clivage du centromère selon un plan perpendiculaire au plan normal.

Deux chromosomes métacentriques seraient ainsi formés : l'un correspondant au dédoublement des bras longs, l'autre au dédoublement des bras courts du chromosome 21.

L'isochromosome porterait donc tous les gènes d'un même bras du chromosome en double exemplaire, de manière homozygote :



Fig. VII - Mécanisme possible de la formation d'un isochromosome 21.

Bien connu pour le chromosome X, ce réarrangement paraît survenir tardivement, lors des premières divisions du zygote comme en témoignent les cas fréquents de mosaïque.

Par analogie, la formation d'isochromosomes 21 pourrait rendre compte des cas relativement nombreux de mosaïque chez les trisomiques 21 par translocation G-G de novo.

C'est peut être ce mécanisme, d'autre part, qui explique la grande fréquence chez les trisomiques 21, des translocations 21-G de novo par rapport aux translocations 21-G héritées.

3) EFFETS DE L'AGE MATERNEL -

La formation des translocations 21-G correspond vraisemblablement, nous venons de le voir, à plusieurs mécanismes différents qu'il est impossible d'analyser séparément.

Nous nous limiterons donc à rechercher un effet éventuel de l'âge maternel sur la fréquence d'apparition des trisomies 21 par translocation 21-G de novo, dans leur ensemble.

Reprenant les données de PENROSE (1966) et de WRIGHT (1967), nous pouvons établir le tableau suivant :

Age maternel	Fréquence absolue des tri.21 ‰	Fréq.relative des tri.21 par G-21 de novo ‰
Echantillon N° 1 ≤ 30 ans	$f_1 \# 0,5$	$0,317 \leq f_a \leq 0,401$
Echantillon N° 2 > 30 ans	$f_2 \# 2$	$0,091 \leq f_b \leq 0,106$
	$\frac{f_2}{f_1} \# 4$	$\frac{f_b}{f_a} \# 1/4$

Tableau XIV - Effets de l'âge maternel sur la fréquence des trisomies 21 par translocation 21-G de novo.

La fréquence des trisomies 21 par translocation 21-G de novo ne dépend donc pas de l'âge maternel.

La fréquence globale des trisomies 21 croît en fonction du vieillissement maternel par l'augmentation de la fréquence des trisomies 21 libres seulement.

4) CARYOTYPES DES INDIVIDUS PORTEURS D'UNE TRANSLOCATION 21-G PAR FUSION CENTRIQUE.

Morphologiquement, deux chromosomes G sont remplacés par un F ;

les individus trisomiques 21 ont donc la formule suivante :

46,XX, t(21-22), + 21

ou 46, XY, t(21-22), + 21

Les individus phénotypiquement normaux auront la formule :

45,XX, t (21-22)

ou 45,XY, t (21-22)

Les cas de mosaïque sont relativement moins rares que pour les translocations 21-D.

Deux observations (FRACCARO et coll. 1960 et HAMERTON 1961) rapportent l'existence, chez des pères de trisomiques 21, de deux lignées cellulaires : l'une à 46 chromosomes normaux, l'autre, beaucoup plus rare, à 47, avec un F en trop, équivalent à deux G transloquées, cette lignée serait donc tétrasomique 21.

La formule d'ensemble peut s'écrire

$$46,XY / 47,XY + t(21-G)$$

Chez l'un des trisomiques, il existait également une mosaïque :

$$46,XY,t(21-G),+21 / 47,XY,+t(21-G)$$

Un autre type de mosaïque :

$$46,XX / 46,XX,t(21-G), +21$$

chez une mère de trisomique 21, a été rapporté par WAXMAN et coll. (1966).

5) ETUDE DES CAS DE L'INSTITUT DE PROGENESE -

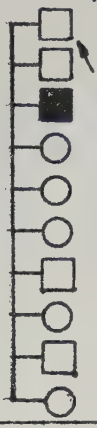
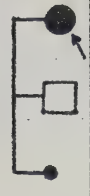
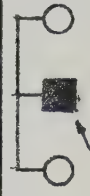
13 cas de translocation 21-G ont été retrouvés sur 354 trisomiques 21 étudiés à l'Institut de Progenèse; ce qui porte le total à 26 cas de trisomies 21 par translocation, soit, une fréquence de 7,34 %

Ce pourcentage n'a d'ailleurs qu'un titre indicatif car le mode de recensement tend à l'augmenter considérablement.

Dans l'un des 13 cas, il n'a pas été possible d'analyser le caryotype des parents décédés du proposant.

Dans les douze autres cas, l'examen des parents fut normal, la translocation 21-G était donc de novo chez le trisomique 21.

Ces douze observations sont regroupées dans le tableau suivant :

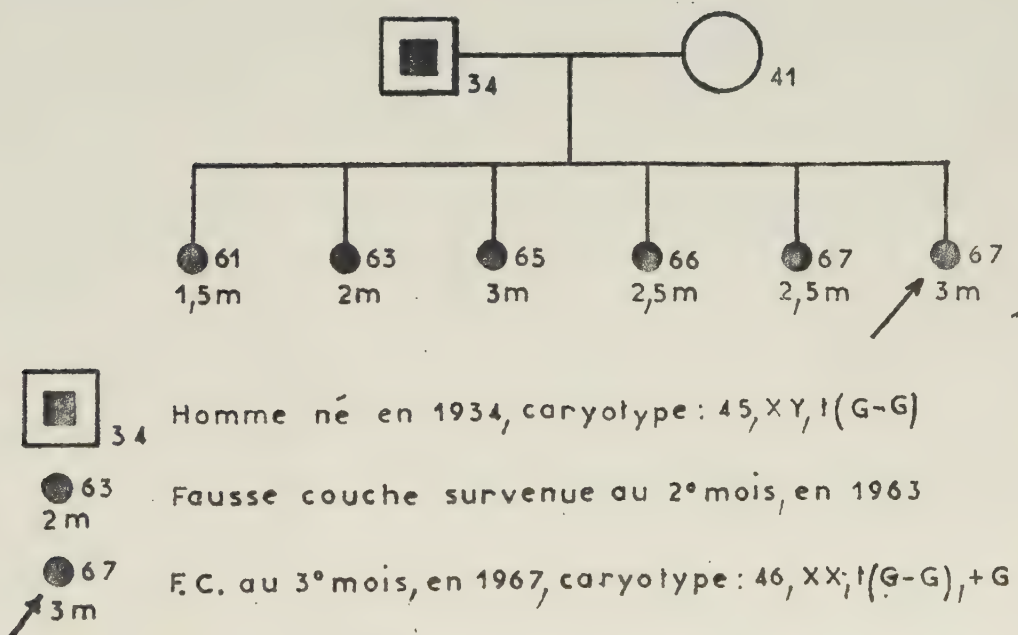
I.P. N°	à la naissance du tris. 21		raison de l'examen	Particularité	Fratrie
	mère	père			
1341	20	23	oncle maternel tris.21 - âge maternel	transl. tandem	
1416	22	28	âge maternel		filles unique
1599	21	32	âge maternel		filles unique
1854	35	41	diagnostic		
1980	34	29		mosaïque : 46,XY,t(21-D),+21/46,XY	
2126	20	26	âge maternel		
2316	37	45	frère cadet débile mental		
2434	31	30			
22716	27	29		père mosaïque 46,XY/47,XXY	filles unique
3583	23	22	âge maternel		filles unique
3607	29	34	fausse-couches	autres dysmorphies dans la famille	
4058	18	27	âge maternel		

TABEAU XV - cas de translocation 21-Q de l'INSTITUT DE PROGENESE

Ajoutons qu'un 14° cas de translocation G-G a été étudié à l'Institut de Progénèse (I.P. 3909).

La translocation, transmise par le père fut retrouvée chez le 6° foetus expulsé. Etant donné les échecs des 5 premières grossesses, qui se sont toutes terminées par des avortements entre la 6ème et la 12ème semaine, il est impossible de déterminer par l'étude clinique de la descendance quels chromosomes sont inclus dans la translocation.

Il est toutefois probable qu'il s'agisse d'une translocation 21-21 ou d'une 22-22.



Arbre généalogique V - Translocation G-G familiale I.P. N°3909

6) TRANSMISSION DES TRANSLOCATIONS 21-21

Deux types de gamètes seulement peuvent être formés par les individus porteurs de cette translocation : diplo et nullo 21.

Après fécondation, les zygotes haplo 21 n'étant pas viables, tous les descendants sont trisomiques 21, indépendamment ici du sexe du transmetteur (cf. Fig. VI)

Le recensement de telles fratries où tous les enfants sont atteints devrait donc être aisé et le petit nombre de cas connus actuellement semble en indiquer l'extrême rareté.

La translocation n'est transmise que sur une génération.

7) ETUDE DE LA DESCENDANCE DES INDIVIDUS PORTEUR D'UNE TRANSLOCATION 21-21.

Huit familles où une telle translocation était transmise ont pu être recensées d'après les données de DALLAIRE et coll. 1964, FORSMAN et coll. 1961, FRACCARO et coll. 1960, HAMMERTON et coll. 1961 et 1962, MUKHERJEE et coll. 1963, WAXMAN et coll. 1966 et YUNIS et coll. 1965.

Dans trois cas l'ascendant transloqué portait la translocation en mosaïque.

Le tableau suivant groupe l'ensemble de ces observations.

Transmetteur	DESCENDANCE					Nombre fratries
	tri.21	transloqués	(N)	normaux	% tri 21 F.C.	
mères translo- quées homogènes	7				100	3
pères translo- qués homogènes	8				100	6
mères translo- quées en mosaï- que	3		1		75	1
pères translo- qués en mosaï- que	3		4		43	1

Tableau XVI - Descendance des individus porteurs d'une translocation 21-21.

Lorsque le parent transmetteur porte la translocation de façon non homogène, sa descendance n'est pas uniquement constituée de trisomiques 21.

La récurrence de la trisomie 21 est alors proportionnelle à la fréquence de la translocation au niveau des gonades. Cette fréquence est impossible à évaluer.

Si la translocation est homogène chez l'ascendant, 100 % des enfants sont trisomiques 21.

8) TRANSMISSION DES TRANSLOCATIONS 21-22

Le mode théorique de transmission est semblable à celui des translocations 21-D, comme l'indique la figure suivante :

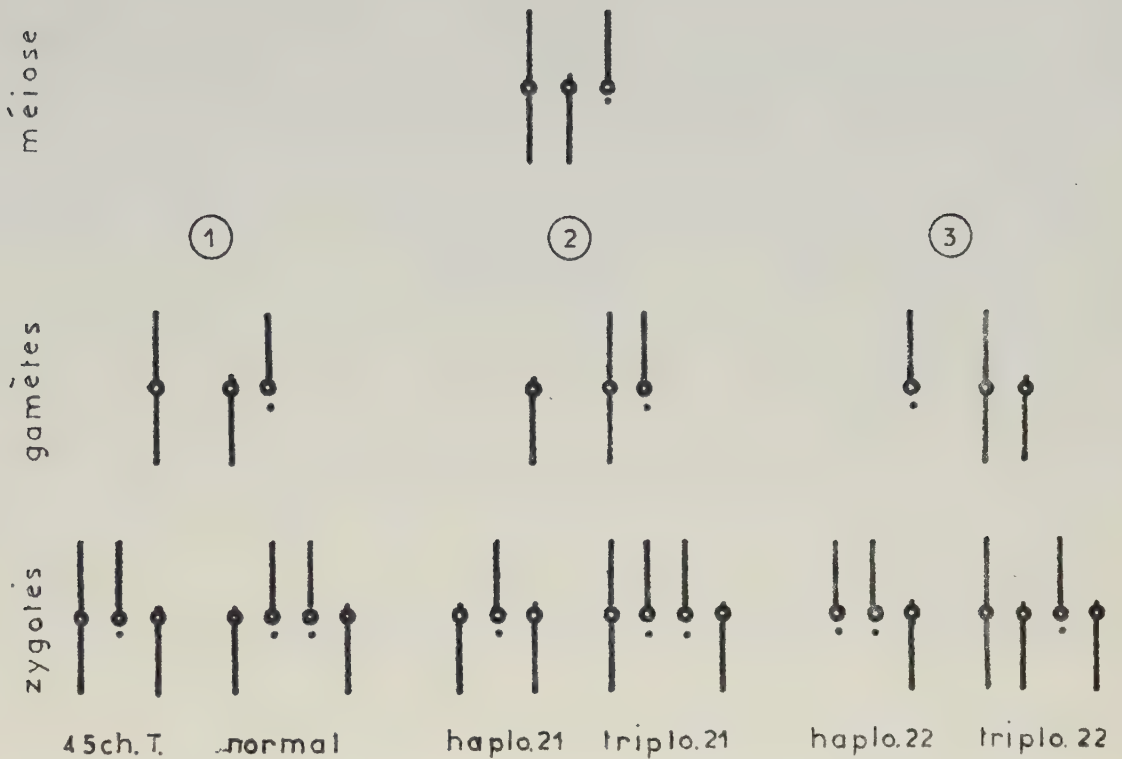


Fig. VIII - Différentes ségrégations possibles des chromosomes méiotiques lors d'une translocation 21-22.

Les individus correspondant à la troisième combinaison n'ont jamais été encore observés, soit parce que l'haplosomie et la trisomie 22 ne sont pas viables, soit parce que la malségrégation consécutive au remaniement n'atteint que le chromosome 21.

L'haplosomie 21 n'étant elle même pas viable, il reste les trois mêmes possibilités que nous avons rencontrées parmi les descendants des porteurs de la translocation 21-D, soit : les individus normaux, trisomiques 21, ou porteurs de la translocation à 45 chromosomes.

9) ETUDE DE LA DESCENDANCE DES INDIVIDUS PORTEURS D'UNE TRANSLOCATION 21-22

Trois familles de ce type ont été recensées d'après les observations de SHAW (1962), PFEIFFER (1963) et YUNIS et coll.

(1965). Les données en sont regroupées dans le tableau suivant :

PARENTS		DESCENDANTS							
	tri.21	(N)	45 ch.	(N)	Normaux	% tri 21	F.C.	Nbre total descendants	Nbre total fratries
Mères	4		5		2	37	5	11	5
Pères	1		7	5	8	5	2	21	5

Tableau XVII - Descendance des individus porteurs d'une translocation 21-22

La distribution des différentes classes de descendants semble être du même type que celle des translocations 21-D.

L'importance de l'échantillon étant ici trop faible pour en permettre une analyse statistique, nous devons donc admettre, dans une première approximation que la récurrence de la trisomie 21 y est la même que dans la descendance des individus porteurs d'une translocation 21-D.

III - AUTRES TYPES DE TRANSLOCATION -

Ils représentent des cas exceptionnels, et tous ne sont pas absolument détectables. Aussi, l'existence d'un syndrome clinique évident sans confirmation caryotypique doit faire suspecter une translocation d'un chromosome 21, sur un grand chromosome des groupes A B et C.

A) TRANSLOCATIONS A-G

Trois cas sont connus :

- translocation 21-2 chez un trisomique 21 (DILL et coll. 1963)
- translocation G-2 familiale (LEJEUNE et coll. 1963)
- translocation 21-1 familiale (KONTRAS et coll. 1966)

B) TRANSLOCATIONS B-G

Dans les cinq observations relevées dans la littérature, la translocation s'effectue toujours au niveau des bras courts d'un chromosome B (AARSKOG (1966), BROGGER et coll. (1964), FITGERALD et coll. (1964), GROUCHY et coll. (1965) GUSTAVSON et coll. (1964).

Il existe peut être à ce niveau d'un chromosome B une "zone sensible" qui se manifeste, par ailleurs, par une délétion dans la maladie du cri du chat (LEJEUNE et coll. 1963).

C) TRANSLOCATIONS C-G

Deux observations de translocation familiale de ce type ont été rapportées par DAY et coll. (1965) et GRAY et coll. 1966;

Dans la famille décrite par DAY, la translocation du chromosome 21 sur l'un des C ne peut être prouvée, bien qu'il soit certain que la plus grande partie des bras longs du 21 soit transloquée sur un autre élément du caryotype.

C'est l'exemple même du chromosome remanié indétectable; ce qui ne doit pas être exceptionnel à l'intérieur du groupe C.

D) TRANSLOCATION E-G

Deux cas de translocation 17-G ou 18-G ont été rapportées par LOZZIO et coll. (1963) et UCHIDA et coll. (1964).

Une trisomie 21 par translocation 16-21 a été observée par SCHERZ, 1966.

E) TRANSLOCATIONS F-G

BOOK et coll. en 1961 rapportent l'observation d'un tel type de translocation chez un enfant cardiopathe.

Ce serait le seul cas connu.

Une translocation entre un G et un F au niveau de la région centromérique aboutirait cependant à un remaniement indétectable cytologiquement qui pourrait induire, avec une grande fréquence, la malségrégation des chromosomes intéressés.

IV - REMARQUE

L'effet interchromosomique, consécutif à la translocation du chromosome 21, ne semble pas se manifester avec autant d'évidence que lors de la translocation de certains autres chromosomes.

En effet :

- Alors que les malségrégations consécutives à la translocation de deux grands acrocentriques entre eux ne sont pas rares (LEJEUNE et coll. 1960, GIANNELLI et coll. 1965, HUSTINX 1966)

- sur l'ensemble des descendants de porteurs de translocations 21-D et 21-G (soit 443 individus), un seul cas d'aberration chromosomique fut trouvé, à l'exclusion des trisomies 21 par translocation évidemment. Il s'agissait d'un cas de mosaïque 45,XO/47,XXX chez la fille d'une femme portant une translocation 21-D (GIANNELLI et coll. 1965).

- par contre, deux cas de malségrégation d'un chromosome sexuel concomitamment avec la transmission d'une translocation d'un chromosome G sont connus (I.P. N° 293, LEJEUNE et coll. 1963).

Un autre cas, décrit par MOORHEAD (1961) doit être cité à part. Il s'agissait d'un cas de trisomie 21 libre dans la descendance d'une femme porteuse d'une translocation G-D, et ce type de malségrégation ne peut coexister avec la translocation d'un chromosome 21.

Dans chacune de ces trois familles où aucun trisomique 21, par translocation, n'est survenu dans la descendance des porteurs de translocation, il a paru justifié d'estimer que le chromosome G transloqué était un 22.

Ainsi, la translocation du chromosome 21, si elle entraîne avec une grande fréquence la malségrégation du 21 lui-même, ne semble pas provoquer de manière sensible, la malségrégation des autres éléments du caryotype par effet interchromosomique.

V - CONCLUSIONS -

L'étude clinique des individus porteurs d'une translocation du chromosome 21 n'a pas été envisagée ici car l'effet phénotypique induit par le remaniement lui-même paraît inexistant, d'après les moyens d'investigation actuellement employés.

Les translocations du chromosome 21 semblent s'effectuer préférentiellement sur les acrocentriques, ce qui peut s'expliquer soit par l'existence de facteurs favorisant ce type de remaniement, soit parce que la malségrégation consécutive du 21 y est plus fréquente, permettant une détection plus aisée.

Les associations entre acrocentriques, souvent observées en métaphase et les rapports qui semblent exister entre leur région hétérochromatique et le matériel nucléaire sont peut être de ces facteurs favorisants.

Cependant, la formation des translocations 21-D et celle des 21-G ne semblent pas découler d'un même mécanisme.

L'étude statistique n'a pu s'appliquer qu'à la descendance des individus porteurs d'une translocation 21-D. Encore s'y révèle-t-elle très imparfaite. Seule, l'accumulation de nombreuses observations concernant les descendants nés après le recensement de leur famille fournira un échantillon non biaisé.

La descendance des individus porteurs d'une translocation 21-D ou 21-21 a pu être ainsi évaluée :

Femmes transloquées 21-D			Hommes transloqués 21-D			Transloqués 21-21		
tri.21	Normaux	(N)45 ch	tri.21	Normaux	(N)45 ch	tri.21	Normaux	(N)45 ch
0,20	0,40	0,40	0,05	0,47	0,47	1	0,00	0,00
						ou proportion- nel à la mosaï- que gonadique		

Tableau XVIII - Résultat général.

La descendance des individus porteurs d'une translocation 21-22 est sans doute du même type que la descendance des transloqués 21-D.

La différence observée entre les deux types de descendance en fonction du sexe du parent porteur d'une translocation, soulève l'hypothèse de l'existence d'une dissemblance dans le mécanisme de la gamétogénèse où l'effet sélectif paraît plus important chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

- AARSKOG D. - 1966
A new cytogenetic variant of translocation Down's Syndrome
Cytogenetics, 5, 82-87
- ATKINS L., O'SULLIVAN M.A., PRYLES C.V. - 1962
Mongolism in three siblings with 46 chromosomes.
New Engl. J. Med. 266, 631-635
- BARNICOT N.A., ELLIS J.R., PENROSE L.S. - 1963
Translocation and trisomic mongol sibs.
Ann. Hum. Genet. Lond. 26, 279-285
- BECAK W., BECAK M.L., ANDRADE J.D., MANISSADJIAN A. - 1963
Chromosomal translocation in a mongoloid male child and his
normal mother.
Arg. Neur. Psiqu 21, 161-167
- BIESELE J.J., SCHMID W., LEE C.H., SMITH P.M. - 1962
Translocation between acrocentric chromosomes in a 46 chromo-
somes mongoloid and his 45 chromosomes mother.
Am. J. Hum. Genet. 14, 125-134
- BOOK J.A., SANTESSON B., ZETTERQVIST P. - 1961
Association between congenital heart malformation and chromo-
somal variations.
Acta paed. 50, 217-227
- BRANDT N.J., FROLAND A., MIKIELSEN M., NIELSEN A., TOLSTRUP N. - 1963
Galactosemia locus and the Down's syndrome chromosome.
Lancet ii, 700-703
- BREG W.R., MILLER O.J., SCHMICKEL R.D. - 1961
Chromosome studies in Mongolism, with particular reference to
translocation.
Am. J. Dis. Child. 102, 578-579
- BREG W.R., MILLER O.J., SCHMICKEL R.D. - 1962
Chromosomal translocations in patients with mongolism and in
their normal relatives.
New England J. of Med. 266, 845-852
- BREG W.R. - 1967
Communication personnelle.

- BROGGIER A., HAGEN C.B. van der, STORE A. - 1964
Mosaicism involving two karyotypes with 45 chromosomes and
a new autosomal translocation in a girl with mental defect,
asymetry, congenital heart disease and other malformations.
Acta paed. suppl. 159, 44-46
- BROWN C.D. - 1966 - Communication personnelle
- BUCKTON K.E., HARDEN D.G., BAIKIE A.G., WOODS G.E. - 1961
Mongolism and leukaemia in the same sibship
Lancet i, 171
- BUHLER E., ROSSIER R., BODIS I., VULLIET V., BUHLER U.K.,
STALDER G. - 1963
Chromosomal translocation in a mentally deficient child
with cryptorchidism
Acta Paediatrica , 52, 177-182
- CARTER C.O., HAMERTON J.L., POLANI P.E., GUNALP A., WELLER S.V.D.
1960
Chromosome translocation as a cause of familial mongolism
Lancet ii, 678-680
- DALLAIRE L., FRASER F.C. - 1964
Two unusual cases of familial mongolism.
Canadian J. of Cytology and Genetic 6, 540
- DAY R.W., WRIGHT S.W. - 1965
Down's syndrome at young maternal ages : chromosomal and
family studies.
J. Pediat. 66, 764-771
- DAY R.W., MILES C.P. - 1965
Familial Down's syndrome with undetected translocation.
J. pediat. 67, 399-409
- DEKABAN A.S. - 1966
Transmission of a D/D reciprocal translocation in a family
with high incidence of mental retardation.
Am. J. Human Genet. 18, 288-295
- DELHANTY J. - 1967 - Communication personnelle.
- DILL J., MILLER J.R. - 1963
A new translocation associated with mongolism
Hum. chr. Newsl. 9, 10

- EDWARDS J.H., DENT T., GULI E. - 1963
Sporadic mongols with translocations
Lancet ii, 902
- EK J.I., FALK V., BERGMAN S., REITALU J. - 1961
A male mongoloid with 46 chromosomes
Lancet ii, 526-527
- FINLEY S.C., FINLEY W.H., ROSECRANS C.J., PHILLIPS C. - 1965
Exceptionnal intelligence in a mongoloid child of a family
with a 13-15/partial 21 (D/partial G) translocation
New Engl. J. Med. 272, 1089-1093
- FITZGERALD M., NEAL B. - 1964
B/G translocation in a child with multiple congenital anomalies.
Communication personnelle.
- FITZGERALD M. - 1967
Communication personnelle.
- FORSSMAN H., LEHMANN O. - 1961
Translocation carrying phenotypically normal males and the
Down's syndrome.
Lancet i, 1286
- FORSSMAN H., LEHMANN O. - 1962
Chromosome studies in eleven families with mongolism in
more than one member
Acta paed. 51, 180-188
- FRACCARO M., KAIJSER K., LINDSTEN J. - 1960
Chromosomal abnormalities in father and mongol child
Lancet i, 724-727
- FRANCESCHINI P., VOLANTE G., CEPELLINI R., DE CARLI L., NOZZO F.,
TORRICELLI C. - 1962
Mosaico cromosomico "translocazione 21 su 13-15/normale"
in un individuo mongoloide.
Atti Ass. Genet. it. Pavia - 8, 101-109
- GERMAN J.L., MAYO de A.P., BEARN A.G. - 1962
Inheritance of an abnormal chromosome in Down's syndrome
(mongolism) with leukemia.
Am. J. Hum. Genet. 14, 31-34

- GIANNELLI F., HAMERTON J.L., CARTER C.O. - 1965
Cytogenetics of Down's syndrome (mongolism) II : the frequency of interchange trisomy in patients born at maternal age of less than 30 years.
Cytogenetics 4, 186-192
- GIANNELLI F., HOWLETT R. - 1966
The identification of the chromosome of the D group (13-15) Denver : An autoradiographic and measurement study.
Cytogenetics 5, 186-205
- GRAY J.E., DARTNALL J.A., MACNAMARA B.G.P. - 1966
A family showing transmission of a translocation between a 6-12 chromosome and a 21-22 chromosome.
J. Med. Genet. 3, 62-65
- GROUCHY J. de, ROUBIN M. - 1965
Cinq cas de translocations dans un échantillon de 57 trisomiques 21.
Ann. Genet (Paris) 8, 65-66
- GROUCHY J; de, FREZAL J., BITAN A., JAMNET M.L., LAMY M. - 1965
Remaniement d'un chromosome X, 6-12 chez un trisomique 21.
Ann. Genet. Paris, 8, 67-69
- GROUCHY J. de - 1967
Communication personnelle.
- GUSTAVSON K.H. - 1962
Chromosomal translocation in a mongoloid girl with some atypical features.
Acta Paed. (Upps.) 51/3 337
- GUSTAVSON K.H., FINLEY S.C., FINLEY W.H., JALLING B. - 1964
A 4-5/21-22 chromosomal translocation associated with multiple congenital anomalies.
Acta Paed. (Upps.) 53, 172
- HAGEN van der C.B. - 1963
Communication personnelle.
- HALL B. - 1964
Mongolism in newborns; a clinical and cytogenetic study.
Acta Paediat. (Stockholm) suppl. 154

- HAMERTON J.L., BRIGGS S.M., GIANNELLI F., CARTER C.O. - 1961
Chromosome studies in detection of parents with high risk
of second child with Down's syndrome.
Lancet i, 7__-791
- HAMERTON J.L., COWIE V.A., GIANNELLI F., BRIGGS S.M., POLANI P.E. 1961
Differential transmission of Down's syndrome (mongolism)
through male and female translocation carriers.
Lancet ii, 956-958
- HAMERTON J.L., STEINBERG A.G. - 1962
Progeny of D/G translocation heterozygotes in familial Down's
Lancet i, 1408 syndrome.
- HAYASHI T. - 1963
Karyotypic analysis of 83 cases of Down's syndrome in Harris
County, Texas.
Tex. Rep. Biol. Med. 21, 28-36
- HAYLOCK J., DENNETT X., FITZGERALD M. - 1963
Communication personnelle.
- HAYMAN D.L. - 1965
Genetic counselling in a case of familial mongolism (Down
syndrome)
Med. J. Austral. 1, 794
- HIENZ H.A. - 1965
Zur cytogenetik des Mongolismus unter besonderer Beruchtsich-
tigung der familiaren form.
Verh. dt. Ges Path. 49, 333
- HUSTINX Th. W.J. - 1966
Cytogenetisch onderzoek bij enige families.
Drukkerij Uitgeverij Brakkestein - Edit.
- KONTRAS S.B., CURRIER G.J., COOPER R.F., AMBUEL J.P.-1966
Maternal transmission of a 21-1 translocation associated with
Down syndrome.
The J. of Pediatrics 69, 635-639
- LAURENT C., ROBERT J.M. - 1966
Ségrégation d'une translocation D-G "en tandem" sur 3 généra-
tions.
Ann. Génét. (Paris) 2, 134-136

- LEHMANN O., FORSSMAN H.A. - 1962
Familial mongolism with chromosomal translocation also observed in normal boy member.
Act. Paediat. 51, 6-12
- LEHMANN O., FORSSMAN H.A., HALLSTROM T. - 1962
Chromosome studies of persons with mongolism (Down's syndrome) born to young mothers.
Acta Soc. Med. Upsalien 67, 285-289
- LEJEUNE J. - 1958
Sur une solution "a priori" de la méthode "a posteriori" de Haldane.
Biometrics - The Biometric society - 14-4, 513-521
- LEJEUNE J., GAUTIER M., TURPIN R. - 1959
Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.
C.R. Acad. Sci. 248, 1721-1722
- LEJEUNE J., TURPIN R., DECOURT J. - 1960
Aberrations chromosomiques et maladies humaines. Syndrome de Klinefelter XXY à 46 chromosomes par fusion centromérique T-T
C.R. Acad. Sci. 250, 2468-2470
- LEJEUNE J., LAFOURCADE J., BERGER R., HAYNES M., TURPIN R. - 1963
Translocation familiale 2-22 - Association à un syndrome de Turner haplo-X.
Ann. Génét. (Paris) 6, 3-8
- LEJEUNE J., LAFOURCADE J., BERGER R., VIALATE J., BOESWILLWALD M., SERINGE P., TURPIN R. - 1963
Trois cas de délétion partielle du bras court du chromosome 5.
C.R. Acad. Sci. 257, 3098-3102
- LEJEUNE J. - 1963
Les caryotypes de la trisomie 21.
Path. et biol. II, 1153-1158
- LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O. - 1965
Un cas de translocation 21-21 en tandem.
Ann. Genet. (Paris) 8, 60

- LOZZIO de C.B. , VALENCIA J.I. - 1963
A case of translocation 21-22/17-18
Lancet i, 1106
- MAC INTYRE M.N., STAPLES W.I., STEINBERG A.G., HEMPEL J.M. -1962
Familial mongolism (trisomy 21 syndrome) resulting from
a 15/21 chromosome translocation in more than three gene-
rations of a large kindred.
Am. J. Hum. Genet. 14, 335
- MELLMAN W.J. - 1966
Communication personnelle.
- MIKKELSEN M. - 1966
Familial Down's syndrome : a cytological and genealogical
study of 22 families.
Ann. Hum. Genet. 30, 125-146
- MIKKELSEN M. - 1966
Transmission of a 13-15/21 translocation in six families.
Ann. Hum. Genet. 30, 147-161
- MIKKELSEN M. - 1967
D.N.A. replication analysis of six 13-15/21 translocation
families
Ann. Hum. Genet. 30, 325
- MOORHEAD P.S., MELLMAN W.J., WENAR C. - 1961
A familial chromosome translocation with speech and mental
retardation.
Am. J. Hum. Genet. 13, 32-46
- MUKHERJEE B.B., MILLER O.J., BREG W.R. - 1962
Chromosome rearrangement (a 21/21 isochromosome ?) as a
cause of familial mongolism.
Trans. Am. Soc. Hum. Genet. Abstr 1962 - p. 7
- OHNO S., TRUJILLO J.F., KAPLAN W.D., KINOSITA R. - 1961
Nucleolus organisers in the causation of chromosomal ano-
malies in man.
Lancet ii, 123-126
- PLNROSE L.S., DELHANTY J.D.A. - 1961
Familial Langdon Down anomaly with chromosomal fusion.
Ann. Hum. Genet (Lond) 25, 243

- PENROSE L.S., ELLIS J.R., DELHANTY J.D.A. - 1960
Chromosomal translocations in mongolism and in normal relatives.
Lancet ii, 409-410
- PENROSE L.S., SMITH G.F. - 1966
Down's anomaly
Editions J. et A Churchill Ltd.
- PFEIFFER R.A. - 1963
The transmission of a G/G translocation
Lancet i, 1163
- PFEIFFER R.A. - 1967
Communication personnelle.
- POLANI P.E., BRIGGS J.H., FORD C.E., CLARKE C.M., BERG J.M.-1960
A mongol girl with 46 chromosomes.
Lancet i, 721-724
- POLANI P.E., HAMERTON J.L., GIANNELLI F., CARTER C.O - 1965
Cytogenetics of Down's syndrome (Mongolism) III Frequency of interchange trisomics and mutation rate of chromosome interchanges.
Cytogenetics 4, 193-206
- PORTER I.H., BROWN C.D., MELE D. - 1966
Paternal transmission of a D/G translocation of Down's syndrome.
Am. J. Dis. Child. 112 - 260-261
- PRIEST J.H., BRYANT J., MOTULSKY A.G. - 1963
Down's syndrome : Trisomy and a de novo translocation in a family.
Lancet ii, 411-412
- ROBERTSON J., STEWART J.S.S., MELLON J.P. - 1963
Irregular Down's syndrome and thyroid autoantibodies
Hum. Chrom. Newsl. 2, 21-22
- SCHERZ R.G. - 1962
Negro female mongol with 46 chromosomes.
Lancet, ii, 882

SCHERZ R.G. - 1966

Communication personnelle.

SERGOVICH F.R., SOLTAN H.C., CARR D.H. - 1962

A 13-15/21 translocation chromosome in carrier father and mongol son.

Can. Med. Ass. J. - 87, 852-858

SERGOVICH F.R., SOLTAN H.C., CARR D.H. - 1964

Twelve unrelated translocation mongols : cytogenetic, genetic and parental age data.

Cytogenetics 3, 34-44

SHAW M.W. -

Segregation ratios and linkage studies in a family with six translocations mongols.

Lancet i, 1407

SHAW M.W. - 1962

Familial mongolism

Cytogenetics 1, 141-179

SOUDEK - 1966

Communication personnelle

TIPS R.L., SMITH G.S., MEYER D.L. - 1963

Paternal transmission of a 15/21 translocation

Am. J. Dis. Child. 106, 630-635

TURPIN R., LEJEUNE J., LAFOURCADE J., GAUTIER M. - 1959

Aberrations chromosomiques et maladies humaines - La polydyspondylie à 45 chromosomes.

C.R. Acad. Sci. Paris 248, 3636-3638

TURPIN R., LEJEUNE J. - 1964

Mosaïcisme chromosomique normal/D-D avec retard du développement mental et corporel.

C.R. Acad. Sci. Paris , 258, 5549-5553

TURPIN R. et LEJEUNE J. - 1965

Les chromosomes humains -

1 vol. Gauthier Villars Edit. Paris

UCHIDA I.A., WANG H.C., LAXDAL O.E., ZALESKI W.A. et DUNCAN B.P. 1964

Partial trisomy deficiency syndrome resulting from a reciprocal translocation in a large kindred.

Cytogenetics 3, 81-96

- VALDMANIS A., MANN J.D., JOHNS D. - 1966
A three generation pedigree of a D/G translocation
Hum. Chr. Newsl. 18-25
- VALDMANIS A. - 1967
Communication personnelle.
- WALKER S., HARRIS R. - 1962
Familial transmission of a translocation between two chromosomes of the 13-15 group (Denver classification)
Ann. Hum. Genet (Lond) 26, 151-162
- WALKER N.F., CARR D.H., SERGOVICH F.R., BARR M.L., SOLTAN H.L. - 1963
Trisomy 21 and 13-15/21 translocation chromosome patterns in related mongol defectives
J. Ment. Def. Res. 7, 150
- WARKANY J., SOUKUP S.W. - 1963
A chromosomal abnormality in a girl with some features of Down's syndrome (mongolism)
J. Pediat. 82, 890-894
- WARKANY J., WEINSTEIN E.D., SOUKUP S.W., RUBINSTEIN J.H., CURLESS H.C. - 1964.
Chromosome analyses in a children's hospital.
Pediatrics 33, 290-305
- WAXMAN S.H., ARAKAKI D. - 1966
Familial mongolism by a G/G mosaic carrier.
J. pediat. 69, 274-278
- WRIGHT S.W. - 1967
The frequency of trisomy and translocation in Down's syndrome,
J. Pediat. 70, 420-424
- YUNIS J.J., HOOK E.B., MAYER M. - 1965
Identification of the mongolism chromosome by DNA replication analysis
Am. J. Hum. Genet. 17, 191-201
- ZELLWEGER H., MIKAMO K., ABBO G - 1963
An unusual translocation in a case of mongolism.
J. pediat. 62, 225-229

ZELLWEGER H., ABBO G., BECK K., NEUNZERT R., SCHNUR R. - 1963
Autosomal and sex chromosomal aneuploidy an exhibit.
J. Iowa Med. Soc. 735-752

ZELLWEGER H. - 1966 a)
Communication personnelle

ZELLWEGER H. - 1966 b)
Familial chromosomal aberrations part. I
Ann. paediat. 206, 317-332

ZELLWEGER H - 1966 c)
Familial chromosomal aberration part II -
Ann. paediat. 206, 381-395

Vu : le Président de Thèse

Vu : le Doyen de la Faculté

Professeur J. LEJEUNE

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

